

**Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
des Universitätsklinikums des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk**

**Effekte von Piracetam auf die kognitive Dysfunktion nach
Implantation oder Wechsel eines automatischen
implantierbaren Cardioverter-Defibrillators -
Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie**

**Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes**

vorgelegt von
Holger Kleser
geboren am 25. März 1970
in Völklingen

Homburg/ Saar 2010

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
1.1	Wissenschaftlicher Hintergrund	6
1.1.1	Automatische implantierbare Cardioverter - Defibrillatoren (AICD)	6
1.1.2	Kognitive Dysfunktion	6
1.1.3	Piracetam	7
1.2	Fragestellung	8
2	PATIENTEN UND METHODIK	9
2.1	Patientenkollektiv	9
2.1.1	Einschlusskriterien	9
2.1.2	Ausschlusskriterien	9
2.2	Studienablauf	10
2.3	Methodik	11
2.3.1	Psychometrische Testverfahren	11
2.3.2	Definition kognitive Dysfunktion - Auswertung der Testergebnisse	15
2.3.3	Allgemeinanästhesie	17
2.3.4	Operationsprotokoll	18
2.3.5	Statistische Auswertung	19
3	ERGEBNISSE	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.1.1	Demographie	22
3.1.2	Kardiales Risikoprofil	23
3.1.3	Medikamenteneinnahme	24
3.1.4	AICD spezifische Daten	25
3.1.5	Untersuchungsintervall	26
3.1.6	Anästhesiespezifische Daten	27

3.2	Psychometrische Tests	28
3.2.1	Übersicht über die Testergebnisse	28
3.2.2	Gesamtübersicht der psychometrischen Testergebnisse	30
3.2.3	Übersicht der kumulativen Z-Wert Verteilung	37
3.2.4	Häufigkeit postoperativ kognitiver Dysfunktion (POCD)	38
4	DISKUSSION	40
4.1	Allgemeine Betrachtung	40
4.1.1	Ätiologie einer POCD	41
4.2	Zirkulationsabhängige zerebrale Schädigung	46
4.2.1	Zerebrale Ischämie	46
4.2.2	Molekulare Mechanismen hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung	47
4.2.3	Monitoring der zerebralen Perfusion und der kardialen Funktion unter AICD Testungen	48
4.3	Funktionelle Bedeutung zerebraler Hypoperfusion und zerebraler Hypoxie	50
4.3.1	Kognitive Dysfunktion - Messinstrumente	50
4.3.2	Inzidenz POCD Übersicht	59
4.4	Piracetam	67
4.5	POCD	67
4.5.1	Bewertung der Wirkung von Piracetam	68
4.6	Alternative protektive Substanzen	70
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	71
	LITERATURVERZEICHNIS	72
	ANHANG	86
	DANKSAGUNG	95
	LEBENS LAUF	96

ZUSAMMENFASSUNG

Kognitive Dysfunktionen sind eine mögliche Folge nach der Implantation von automatischen implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren (AICD) unter Vollnarkose (MURKIN 1997). Die perioperative Gabe von Piracetam erwies sich in einer Serie von klinischen Studien als effektive Prophylaxe deliranter Symptome nach Allgemeinanästhesien (GALLINAT 1999). Ziel dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie war es, einen möglichen positiven Einfluss einer perioperativen Piracetam-Gabe auf die kognitive Dysfunktion nach AICD-Implantationen zu untersuchen.

Nach Prüfung und positivem Entscheid der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurden nach schriftlicher Zustimmung 56 Patienten in die Studie eingeschlossen. Sie wurden in eine Piracetam-Gruppe (n=28) (800 mg per os am Vorabend des Eingriffs, 3 x 3 g i.v. am OP-Tag und 3 x 800 mg per os an den postoperativen Tagen 1 bis 3) und eine Placebo-Gruppe (n=28) randomisiert.

Alle Patienten wurden präoperativ, 1 Woche und 3 Monate postoperativ zur Feststellung kognitiver Defizite einer validierten Serie von neuropsychologischen Tests unterzogen (RASMUSSEN 2001). Mögliche Lerneffekte wurden durch eine Kontrollgruppe mit gesunden Probanden (n=20) berücksichtigt.

Aus den neuropsychologischen Tests wurde als Indikator für eine kognitive Dysfunktion ein sogenannter kombinierter Z-Score errechnet (RASMUSSEN 2001). Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Softwarepakets SPSS 9.0.1 für Windows® und SigmaStat® (Version 3.1, SPSS Science Software GmbH, Erkrath). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. Die Daten sind, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, als Mittelwert und Standardfehler dargestellt.

Piracetam-Patienten als auch die Placebo-Gruppe zeigten sowohl nach 1 Woche als auch nach 3 Monaten eine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Funktion verglichen mit dem Kontrollkollektiv. Zu keinem Testzeitpunkt zeigten Patienten nach Piracetamgabe weniger kognitive Dysfunktionen als Patienten nach Placebo.

Kognitive Dysfunktionen nach AICD-Implantation lassen sich durch die prophylaktische Gabe von Piracetam in der vorliegend verwendeten Dosis nicht verhindern.

SUMMARY

Cognitive dysfunction can occur after implantation of automatic implantable cardioverter/defibrillators (AICD) under general anesthesia (MURKIN 1997). In a series of clinical studies it could be shown, that perioperative administration of piracetam had favorable effects on delirious symptoms (GALLINAT 1999). Therefore, the aim of this prospective, randomized, double-blind study was to assess a possible positive influence of perioperative piracetam administration on cognitive dysfunction after AICD-implantation.

After approval by the regional ethics committee and informed consent, 56 patients were enrolled into the study. They were randomized into a piracetam-group (n=28) (800 mg p.o. the evening before surgery, 3 x 3 g i.v. on the day of surgery and 3 x 800 mg p.o. daily on postoperative days 1 to 3) and a placebo-group (n=28). All patients underwent cognitive testing with a validated battery of neuropsychological tests (RASMUSSEN 2001) the day before, 1 week and 3 months after surgery to assess cognitive dysfunction. Possible learning-effects were taken into consideration by a healthy control-group (n=20). From the neuropsychological tests, a combined Z-score indicating cognitive dysfunction was calculated (RASMUSSEN 2001). Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Science (SPSS) 9.0.1 for Windows® and SigmaStat® Version 3.1. In addition to calculation of mean and standard error of the mean, the statistical test of significance used was unpaired *t* test.

Patients in the piracetam group as well as in the placebo-group showed significant cognitive deterioration one week and 3 months after the operation compared to the control-group. Piracetam-patients showed at no test-point less cognitive dysfunction than placebo-patients.

Piracetam seems not to be suitable for preventing perioperative cognitive dysfunction after AICD-implantation.

1 EINLEITUNG

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1.1 Automatische implantierbare Cardioverter - Defibrillatoren (AICD)

AICD werden bei Patienten mit rezidivierenden Episoden maligner ventrikulärer Herzrhythmusstörungen implantiert (JUNG 2006). Hämodynamisch nicht tolerierbare ventrikuläre Tachyarrhythmien werden automatisch detektiert und mittels antitachykarder Stimulation bzw. Kardioversion terminiert. Der Patient erlangt dadurch einerseits ein Gefühl der Sicherheit und gewinnt andererseits eine Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung häufiger Krankenhausaufenthalte z. B. in Folge rezidivierender Tachykardieepisodes.

Während der Implantation des AICDs sind wiederholte Phasen induzierten Kammerflimmerns erforderlich um die optimale Reizschwelle der Aggregate zu ermitteln und so die sichere Funktion zu gewährleisten. Die Periode des Kammerflimmerns entspricht funktionell einem Herz-Kreislaufstillstand, der mit strukturellen oder funktionellen zerebralen Veränderungen assoziiert sein kann (WEIGL 2006).

1.1.2 Kognitive Dysfunktion

Kognitive Dysfunktionen sind nach zahlreichen operativen Eingriffen beschrieben (MOLLER 1998). Solche zerebralen Funktionsstörungen können die postoperative Rekonvaleszenz der Patienten erheblich beeinträchtigen. In vielen Untersuchungen konnte sogar eine negative Korrelation mit der nachfolgenden Lebensqualität nachgewiesen werden (GAO 2005, HOPKINS 2006, LORAN 2005). Einschränkungen der kognitiven Funktionen bedeuten somit eine wesentliche therapeutische und sozioökonomische Mehrbelastung. Folglich ist ein Konzept zur Prävention, Erfassung und Therapie kognitiver Störungen für gefährdete Patienten essentiell (KOJIMA 2006).

Auch nach AICD-Implantationen konnten kognitive Dysfunktionen gezeigt werden (WEIGL 2006). Das Auftreten korreliert dabei mit dem Reperusionsintervall nach Wiedereinsetzen der regelrechten Herzaktion (MURKIN 1997). Bei AICD-

Implantationen mit längeren funktionellen Herzstillständen zeigten sich kumulative EEG Effekte (ADAMS 1995). In Tierversuchen konnten nach wiederholten transienten Hypotoniephasen für die neurologische Defizite auch morphologische Korrelate histologisch nachgewiesen werden (SUNDT 1972, YAMAUCHI 1991).

1.1.3 Piracetam

Piracetam wird zur Gruppe der Nootropika gezählt. Der Gruppenname leitet sich aus den beiden griechischen Wörtern *noos* (= Verstand, Intelligenz, Vernunft) und *tropos* (= Wendung) her. Unter den Nootropika versteht man Substanzen, die sowohl am Tier als auch am Menschen unmittelbar jene Hirnfunktionen steigern, die an Prozessen wie Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Bewusstseins beteiligt sind. Sie wirken dabei weder sedativ noch psychostimulierend (WAEGEMANS 2002).

Chemisch handelt sich bei den Nootropika um Verbindungen, die im Grundgerüst 2-Oxopyrrolidinacetische Säurederivate (Racetam) als Teil einer Peptidsequenz enthalten. Aufgrund ihrer Lipophilie passieren Racetame (s.o.) die Blut-Hirnschranke und besitzen zudem eine äußerst geringe Toxizität und wenig gravierende Nebenwirkungen. Der exakte Mechanismus der zerebroprotektiven und die Kognition steigernden Wirkungen dieser Stoffklasse ist unklar.

Piracetam ist in Deutschland eine der am meisten verschriebenen psychotropen Substanzen zur Behandlung von Hirnleistungsstörungen im Alter (GALLINAT 1999). Hauptindikationen dieses zyklischen GABA-Derivates sind die Therapie des hirnorganischen Psychosyndroms bei zerebrovaskulärer Demenz und die primär degenerative Demenz vom Alzheimer-Typ. Aufgrund seines pharmakologischen Profils wurde die Substanz in Studien aber auch zur Prophylaxe des postoperativen Delirs erfolgreich eingesetzt (GALLINAT 1999, SZALMA 2006). Piracetam wird am Menschen gut und ohne ernste Nebeneffekte vertragen (COPER 1988, FLICKER 2004).

Ein klinisch interessanter Aspekt dieses Nootropikums liegt in seiner protektiven Wirkung zerebraler Nervenzellen gegenüber verschiedenen Noxen wie Hypoxie, Ischämie und Intoxikationen. So konnte in Tierexperimenten eine durch Sauerstoffmangel oder zerebrale Ischämie induzierte Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch gleichzeitige Gabe von Piracetam gemindert werden (CHLEIDE 1991, SALETU 1995, SARA 1972). Unter hypoxischen oder ischämischen Bedingungen finden sich im Tierversuch unter Piracetam eine signifikant längere Überlebenszeit

und ein verzögertes Auftreten des isoelektrischen EEGs gegenüber Kontrollgruppen (BERGA 1986, NIKOLOVA 1984).

1.1.3.1 Pharmakokinetik

Piracetam wird nach oraler Gabe sehr gut absorbiert und besitzt eine Bioverfügbarkeit von 100%. Spitzenplasmaspiegel werden am Menschen zirka 30-40 Minuten nach einer oralen Dosierung erreicht. Piracetam wird praktisch unverändert über den Urin ausgeschieden und innerhalb von 30 h vollständig eliminiert.

1.1.3.2 Wirkmechanismen

Piracetam verfügt wie auch die anderen Racetame über keine spezifische agonistische oder antagonistische Wirkung an zentralen Alpha-, Beta-, Serotonin-, Dopamin-, Glutamat- oder GABA-Rezeptoren. Von Bedeutung für die Wirkung sollen cholinerge Mechanismen sein. Es existiert die Theorie, dass die primäre Wirkung von Piracetam über den hochaffinen Cholintransporter (HACU) und die Cholinsynthese erfolgt. Dies wird dadurch gestützt, dass Piracetam und Cholin einen synergistisch modulierenden Effekt auf die zentrale cholinerge Übertragung besitzen (BARTUS 1981). Ein Mangel an Acetylcholin wird unter anderem als ein pathogenetischer Faktor bei Alzheimer-Demenz und bei der Entwicklung eines Delirs angenommen.

Weiterhin wurde für Piracetam beobachtet, dass die Substanz in manchen Situationen den Blutfluss steigert. Ursachen hierfür könnten eine Verminderung der Plättchenaggregation, Verbesserung der Erythrozytendeformierbarkeit und Reduktion der Adhärenz beschädigter Erythrozyten an den Endothelzellen sein (VERNON 1991). Die Wechselwirkung dieses Moleküls mit Membran-Phospholipiden stellt die Membranfluidität wieder her und könnte die Wirksamkeit von Piracetam bei den unterschiedlichsten neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Demenz, Schwindel, Myokloni und Schlaganfällen erklären (WINNICKA 2005).

Bisher wurde noch kein Schlüsselmechanismus für die protektiven Effekte und die kognitive Funktion verbessernden Wirkungen von Piracetam identifiziert.

1.2 Fragestellung

Hypothese dieser Untersuchung war, dass die perioperative Gabe von Piracetam gegenüber dem Auftreten von kognitiven Störungen nach AICD-Implantation oder -Wechsel protektiv wirkt.

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Patientenkollektiv

Nach Prüfung und Genehmigung des Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurde jeder Patient eingehend über Zweck und Ziel der Studie aufgeklärt. Geplant war, 60 Patienten einzuschließen, bei denen im Zeitraum von April 2004 bis November 2006 AICDs entweder implantiert oder ausgewechselt wurden und während eines solchen Eingriffes mindestens einmal ein Kammerflimmern zur Funktionsüberprüfung des AICD-Aggregates über T-Wellenschock induziert werden sollte. Die Untersuchung erfolgte doppelblind, prospektiv und randomisiert. Die Patienten wurden den beiden Gruppen (jeweils 30 Patienten) durch vorgefertigte Umschläge zugeordnet. Zusätzlich zu den Patienten wurden 20 Personen mit gleicher Altersstruktur als Kontrollgruppe psychometrisch getestet, um später für jeden Test mögliche Lerneffekte bei der Auswertung berücksichtigen zu können.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten im Alter zwischen 45 und 75 Jahren eingeschlossen, bei denen unter Allgemeinanästhesie im Rahmen einer AICD-Implantation, eines AICD-Wechsels oder einer AICD-Sondenrevision eine Aggregattestung zum Ende der Operation durchgeführt wurde.

2.1.2 Ausschlusskriterien

- ZNS Erkrankungen mit kognitiven Beeinträchtigungen
- Vorbestehende Demenz (oder Mini Mental Test Score < 24)
- Hirnvaskuläre Erkrankungen sowie höhergradige Gefäßstenosen der hirnzuführenden Arterien
- Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
- Therapie mit Sedativa oder Antidepressiva
- Vorherige neuropsychologische Testungen
- Unfähigkeit des Patienten den Anweisungen zu folgen oder sie zu erfüllen
- Mangelndes Verständnis der deutschen Sprache

- Schwerwiegende visuelle oder auditive Behinderung
- Analphabetismus
- Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabusus

2.2 Studienablauf

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten am präoperativen Tag zunächst zu ihren demographischen Daten, Vorerkrankungen und Vormedikationen befragt. Anschließend erfolgte die neurokognitive Testung mit einer Testbatterie psychometrischer Tests, die in der „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ ISPOCD 1 angewendet wurden (MOLLER 1998).

Randomisiert wurden die Studienteilnehmer zwei Gruppen zugeordnet, von denen die eine Gruppe Piracetam erhielt und die andere zu entsprechend gleichen Zeitpunkten ein Placebopräparat.

Die Verumgruppe erhielt am Vorabend des Operationstages 800 mg Piracetam peroral, am OP Tag nach Narkoseeinleitung eine Kurzinfusion von 3 g Piracetam über 20 min i.v., gefolgt von zwei weiteren Kurzinfusionen im Abstand von je 8 Stunden sowie vom 1. bis zum 3. postoperativen Tag jeweils 3 x 800 mg Piracetam peroral. Die Placebogruppe erhielt zu den gleichen Zeitpunkten aspektgleiche Infusionslösungen bzw. Kapseln.

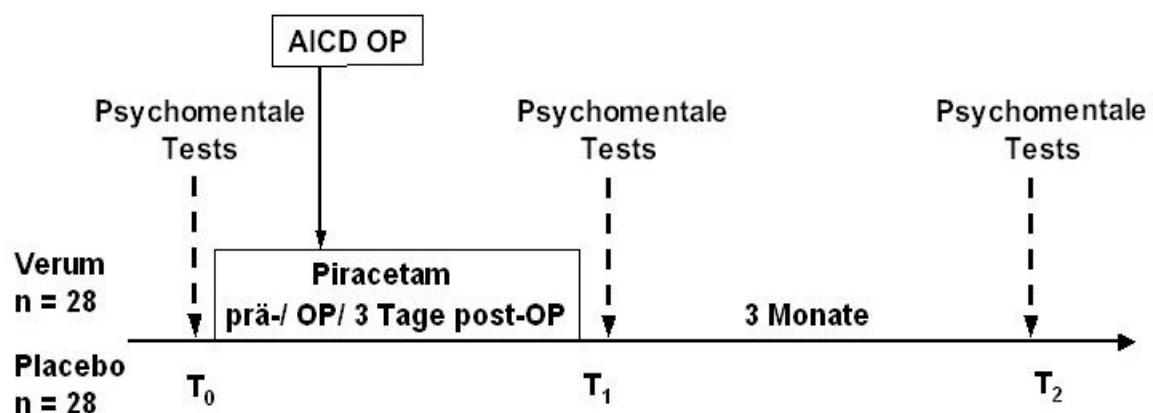


Abb. 1: Studienablauf

Die zweite und dritte neurokognitive Testung erfolgten eine Woche bzw. drei Monate postoperativ bzw. entsprechend lange nach dem ersten Testzeitpunkt. Patienten, die nicht mehr bereit waren, die 2. Testung durchzuführen, wurden von der

Untersuchung ausgeschlossen (n=4). Patienten, die nicht an der 3. Untersuchung teilnahmen wurden lediglich zu ihren vorherigen Testungen evaluiert (n=8).

2.3 Methodik

2.3.1 Psychometrische Testverfahren

Zur Anwendung kamen psychometrische Testverfahren, wie sie schon in den ISPOCD Untersuchungen (MOLLER 1998) zur Erfassung postoperativer neurokognitiver Störungen angewendet worden waren. Zu allen Zeitpunkten wurde die neuropsychologische Testung stets durch denselben verblindeten Untersucher ausgeführt. Durchgeführt wurden die Testungen in ruhigen Räumen, in denen nur der Untersucher und der Patient anwesend waren. 20 Probanden, die sich weder einer Operation unterzogen noch Verum oder Placebo erhielten, wurden ebenfalls in gleichen Zeitabständen mit derselben Testbatterie untersucht. Die bei wiederholter Anwendung der Tests auftretenden Lerneffekte konnten auf diese Art und Weise bei der Auswertung der Testergebnisse der Patientengruppen entsprechend berücksichtigt werden (MOLLER 1998).

Im Einzelnen handelt es sich um die folgenden Testverfahren:

Visual Verbal Learning Test (Lerntest)

Dieser Test untersucht die sekundäre Gedächtniskapazität (Mittel- und Langzeitgedächtnis). Bestimmt werden die Lernfähigkeit, die maximale und gesamte Kapazität sowie die Speicherleistung von neu gelerntem, verbalem Material. Dem Probanden werden auf einem Computer 15 Wörter gezeigt, die jeweils für 3 Sekunden erscheinen. Ohne ihn über den weiteren Verlauf des Testes zu informieren, wird der Patient anschließend gebeten, so viele Wörter zu reproduzieren wie möglich. Dieser Vorgang wird weitere zwei Male wiederholt. Nach einem Zeitraum von 15 bis 25 Minuten, während andere Testungen durchgeführt werden, wird der Patient ein viertes Mal gebeten, die Wörter zu rekapitulieren, ohne dass ihm diese erneut gezeigt werden. Notiert wird die Anzahl der richtigen und falschen Antworten. Ausgewertet werden die Summe der wiedergegebenen Begriffe der ersten drei Versuche und die Anzahl

der wiedergegebenen Begriffe nach dem Zeitintervall von 15-25 Minuten (vgl. Anhang) (BRAND 1985).

Concept Shifting Test (Konzept-Wechsel Aufgabe)

Der Test basiert auf dem Trail Making Test von Halstead und Reitan und dient der Abschätzung der Fähigkeit einer Versuchsperson, zwischen zwei ähnlichen Konzepten im kontinuierlichen Verhalten zu wechseln. Nacheinander werden im Kreis angeordnete Zahlen, Buchstaben und eine Kombination von Zahlen und Buchstaben vorgelegt, die in der richtigen Reihenfolge (Teil A: 1, 2, 3, ...; Teil B: A, B, C, ...; Teil C: 1, A, 2, B, 3, C, ...) schnellstmöglich markiert werden sollen. Für jeden Durchgang wird die hierfür benötigte Zeit sowie die Anzahl der Fehler dokumentiert. Ausgewertet werden die benötigten Zeiten aus Teil C und die Anzahl an Fehlern (vgl. Anhang) (REITAN 1958).

Stroop Color Word Interference Test (SCT)

Hierbei handelt es sich um einen Test für kognitive Schnelligkeit und Aufmerksamkeit unter einfachen und komplexen Bedingungen, in dem die Überlagerung eines automatischen Prozesses (Lesen) mit einem aufwendiger kontrollierten Prozess (Benennung von Farben) untersucht wird. Gemessen werden Lesegeschwindigkeit, Benennungsgeschwindigkeit (Nomination) und „konzentrativer Widerstand gegenüber dominierenden Dominationstendenzen (sog. Selektivität, bzw. Interferenzneigung).

Der Test besteht aus drei Subtests, für die jeweils 3 Testtafeln mit 72 Items vorliegen: „Farbwörter lesen“, „Farbstriche benennen“ und „Interferenzversuch (benennen von farbig gedruckten Farbwörtern bei Farb-Wort-Inkongruenz)“. Auf Testblatt 1 befinden sich Farbwörter für die Grundfarben (rot, gelb, grün, blau). Der Patient wird gebeten, diese so schnell wie möglich ohne Fehler vorzulesen. Auf Testblatt 2 befinden sich Farbstriche in verschiedenen Grundfarben, die korrekt benannt werden müssen. Auf Testblatt 3 befinden sich farbig gedruckte Farbwörter in Farb-Wort-Inkongruenz. Es sollen hier nur die Farben benannt werden, in denen das Wort gedruckt wurde, nicht jedoch das Wort gelesen werden. Für das Vorlesen jedes einzelnen Testblattes wird die Zeit gestoppt, Korrekturen und Fehler notiert. Ausgewertet werden die

benötigten Zeiten aus dem dritten Teil sowie die zusammengefasste Anzahl der Fehler und Korrekturen (vgl. Anhang) (BÄUMLER 1994, HOUX 1993).

Letter Digit Coding (LDC)

Mittels Letter Digit Coding wird die allgemeine Informationsverarbeitungs-Geschwindigkeit und besonders die visuelle Abtastgeschwindigkeit gemessen. In diesem Test werden Substitutionsaufgaben gestellt, die auf dem „Symbol Digit Substitution Task“ der Wechsler Adult Intelligence Scale basieren. Am oberen Rand befinden sich Kästchen mit Buchstaben in zufälliger Reihenfolge, denen darunter die Ziffern 1 bis 9 zugeordnet sind. Der Test besteht aus einer beliebigen Buchstabenfolge, der in einem jeweils unter den Buchstaben befindlichen Kästchen die korrespondierende Ziffer zugeordnet werden muss. Die erste Zeile dient dabei als Trainingszeile. Auf Kommando hat der Patient anschließend eine Minute Zeit, nacheinander so viele Zuordnungen wie möglich zu erstellen. Der Testwert, der zur Auswertung herangezogen wird, ergibt sich aus der Anzahl der korrekten Kodierungen (vgl. Anhang).

In anderen Untersuchungen konnten als Risiken für postoperative kognitive Störungen eine präoperative Demenz (GUSTAFSON 1988) und das allgemeine Intelligenzniveau (KUPFER 1992) nachgewiesen werden. Auch Depressivität kann die kognitive Funktion beeinträchtigen (AUSTIN 2001). Aus diesem Grunde wurden neben der ISPOCD-Testbatterie weitere Tests durchgeführt. Hierbei handelte es sich um den Mini Mental State Evaluation (MMSE) Test, einen Test zur Erfassung der Grundintelligenz (Teil III von Cattells Culture Fair IQ Test) sowie die Geriatric Depression Scale (GDS).

Mini Mental State Evaluation (MMSE) Test

Dieser Test besteht aus insgesamt 11 Aufgaben zu:

- Orientierungsfähigkeit
- Aufnahmefähigkeit
- Aufmerksamkeit und Rechnen
- Gedächtnis
- Sprache
- Ausführung einer Anweisung

- Lesen
- Schreiben
- konstruktive Praxis

Der MMSE dient als Screeningverfahren zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen mit Demenzverdacht. In unserer Untersuchung wurde der MMSE durchgeführt, um eine vorbestehende Demenz zu erfassen.

Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 30 Punkten. Unterhalb einer Punktzahl von 24 kann auf eine kognitive Beeinträchtigung geschlossen werden. Darum wurden in unserer Untersuchung nur Patienten mit einem Score von über 23 in die Studie eingeschlossen (vgl. Anhang) (FOLSTEIN 1975, FOLSTEIN 1994).

Cattells Culture Fair IQ Test (CCFT)

Der CCFT ist ein Test zur Erfassung der Grundintelligenz (Teil III von Cattells Culture Fair IQ Test) (CATTELL 1960). Vorgegeben sind 3 Felder pro Aufgabe, die in logischem Zusammenhang zueinander stehen, wobei das 4. Feld frei ist. Die Aufgabe des Probanden ist es, den Zusammenhang der Felder zu erkennen und aus einer Auswahl von 5 Lösungsmöglichkeiten die richtige Lösung für das 4. Feld anzugeben. Insgesamt sind maximal 12 Aufgaben zu bearbeiten, die mit je einem Punkt bewertet werden (vgl. Anhang).

Geriatric Depression Scale (GDS)

Die Geriatric Depression Scale wird in klinischen Untersuchungen zur Identifizierung einer Depression eingesetzt. In der vorliegenden Untersuchung wurde die 15 Item-Version eingesetzt. Die Skala kann sowohl als Selbst- wie auch als Fremdbeurteilung angewandt werden. Die gestellten Fragen sollen mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Antworten, die auf depressive Symptome hinweisen, werden mit einem Punkt bewertet. Maximal können 15 Punkte erreicht werden. Punktwerte von 0-5 werden als normal betrachtet, 5-10 Punkte begründen den Verdacht auf eine leichte und 11-15 Punkten den Verdacht auf eine schwere Depression (vgl. Anhang) (KOEHLER 2005, PARMELEE 1990, VAN MARWIJK 1995).

2.3.2 Definition kognitive Dysfunktion - Auswertung der Testergebnisse

Für jeden Test wurden an einer gesunden Kontrollpopulation zu den Zeitpunkten T1 (1 Woche) und T2 (3 Monate) Abweichungen vom Basiswert T0 (Ersttestung) ermittelt. Für diese Differenzen wurde der Mittelwert berechnet.

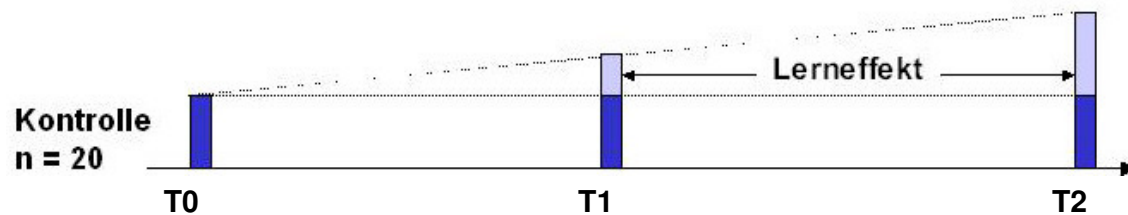


Abb. 2: Lerneffekt

Die mittlere Änderung konnte daher als geschätzter Lerneffekt in der späteren Auswertung berücksichtigt werden (vgl. Abb. 2).

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Untersuchungen an der Kontrollgruppe einzig dem Zweck dienten, diesen Lerneffekt bzw. den Cutt-Off-Wert zu ermitteln. Es stellte keinen Gegenstand der Fragestellung dar, die Resultate der Kontrollgruppe im Einzelnen mit denen der Patientengruppen zu vergleichen. Aus diesem Grunde wird nachfolgend weitestgehend auf die Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet.

Bei den Patienten wurden die Differenzen zum Basiswert nach einer Woche bzw. nach 3 Monaten berechnet. Von dieser Änderung wurde der durchschnittliche Lerneffekt subtrahiert. Dieses Ergebnis wurde durch die Standardabweichung des jeweiligen Testergebnisses der Kontrollpopulation dividiert, um den sog. Z-Wert für jeden Einzeltest zu erhalten. Der Z-Wert stellt ein Maß der Abweichungen von der Kontrollgruppe dar. Das Überschreiten eines errechneten Cutt-Off-Wertes, insbesondere eines hohen positiven Z-Wertes, kann als eine schwere und unerwartete Verschlechterung im Vergleich zur Normalpopulation interpretiert werden und zeigt eine Verschlechterung der kognitiven Funktion (RASMUSSEN 2001).

Der kombinierte Z-Wert für die Patientengruppen wurde aus der Summe der Z-Werte der Einzeltests durch Division der Standardabweichung der Summe der Z-Werte der Kontrollgruppe berechnet.

$$\text{Z - Score (Einzeltest)} = \frac{(T 1_{\text{Post OP}} - T 0_{\text{Prä OP}}) - \text{Referenzwert Normalpopulation}}{\text{SD Normalpopulation}}$$

$$\text{Z - Score (kombiniert)} = \frac{\text{Summe (Z- Scores Einzeltests)}}{\text{SD für diesen Summenscore der Normalpopulation}}$$

Abb. 3: Z – Wert (Z-Score)

Der Cut-Off-Wert für den Z-Wert, welcher der 97,5% Perzentile der Kontrollgruppe entspricht, betrug in unserer Untersuchung für den Zeitpunkt T1 6,23 und für den Zeitpunkt T2 6,97.

Definition : postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

- **Zusammengefasster Z-Score > 6.23**
- **Wenigstens zwei Z-Scores mit > 6.23 in zwei Einzeltest**

Abb. 4: Definition POCD

In Analogie zu den ISPOCD-Studien wurde eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) entweder als Überschreiten des Cutt-Off-Wertes des kombinierten Z-Wertes oder als Überschreiten der Cutt-Off Z-Werte in mehr als zwei Tests definiert (RASMUSSEN 2001, BIEDLER 2000, MOLLER 1998).

2.3.3 Allgemeinanästhesie

Alle Patienten wurden vom gleichen erfahrenen Narkosefacharzt anästhesiert und von einem erfahrenen Herzchirurgen operiert. Beide waren hinsichtlich der randomisierten Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Jeder Patient erhielt am Vorabend sowie ca. 1 h vor der Operation jeweils 7,5 mg Midazolam zur Prämedikation.

Im Einleitungsraum wurden als kontinuierliche Überwachungsverfahren ein EKG, eine invasive arterielle Blutdruckmessung sowie eine spektrometrische Messung der peripheren Sauerstoffsättigung angelegt. Nach Narkoseeinleitung wurde ein zentralvenöser Katheter über die V. jugularis interna platziert. Des Weiteren wurde für die bei Funktionsstörungen des AICDs notwendige externe Defibrillation ein externer Defibrillator mit EKG-Einheit über Klebeelektroden an den Patienten angeschlossen.

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach Präoxygenierung mit Fentanyl ($2 \mu\text{g/kg KG}$), Etomidate ($0,2 \text{ mg/kg KG}$) und Atracurium ($0,3\text{-}0,4 \text{ mg/kg KG}$). Drei Minuten später erfolgte die endotracheale Intubation peroral. Anschließend wurde die Studienlösung über einen Zeitraum von ca. 20 min intravenös infundiert. Die mechanische Ventilation wurde initial mit einem Tidalvolumen von 7 ml/kg KG und einer Frequenz von 12 eingestellt und im Verlauf zum Erhalt normokapnischer Verhältnisse (etCO₂ 35 mmHg) angepasst. Die Narkose wurde mit Desfluran (0,5 MAC) sowie einer kontinuierlichen Remifentanyl-Infusion ($0,15\text{-}0,2 \mu\text{g/kg/min}$) aufrechterhalten. Wenn die Tiefe der Anästhesie anhand klinischer Anzeichen als unzureichend beurteilt wurde, erfolgte eine Adaptierung der Remifentanyl-Infusionsrate in Inkrementen von $0,05 \mu\text{g/kg/min}$.

Während der Vorbereitung, der Platzierung des AICD und des Wundverschlusses wurde ein mittlerer arterieller Druck (MAP) über 60 mmHg aufrechterhalten und, falls erforderlich, mit einer intravenösen Vasopressorgabe (Akrinor® (100 mg Cafedrin und 5 mg Theodrenalin je ml) korrigiert. Überstieg die Remifentanyl-Infusionsrate zu diesem Zeitpunkt $0,2 \mu\text{g/kg/min}$ wurde diese gleichzeitig in Dekrementen von $0,05 \mu\text{g/kg/min}$ reduziert.

Nach der Terminierung des bei den Aggregattestungen induzierten Kammerflimmerns wurde eine spontane Erholung des MAP zugelassen.

Zirka 30 Minuten vor Operationsende wurde Metamizol (30 mg/kg KG) zur postoperativen Analgesie gegeben. Die Extubation erfolgte nach Anlegen des

Wundverbandes im Operationssaal. Von dort wurden die Patienten zur postoperativen Überwachung in den Aufwachraum verlegt. Sofern eine weitere Schmerztherapie erforderlich war, wurde zur Analgesie Piritramid bedarfsweise fraktioniert in 3 mg Boli intravenös verabreicht.

2.3.4 Operationsprotokoll

Vor Operationsbeginn wurde im Fall eines Defibrillatorwechsels oder einer Sondenrevision das alte Aggregat extern durch eine Induktionskelle deaktiviert. Nach Hautdesinfektion erfolgte die Hautinzision. Im Fall einer Neuimplantation wurden die Gefäße der Subclaviaregion freigelegt und die V. subclavia punktiert. Per Seldingertechnik wurden entsprechende Schleusen eingebracht. Darüber wurden anschließend die intrakardialen Sonden unter Röntgendurchleuchtung im rechten Ventrikel platziert. Die Lage der Sonden wurde so lange korrigiert bis eine ausreichende Impedanz und damit ein guter Kontakt zum Myokard abgeleitet werden konnte.

Nach endgültiger Sondenplatzierung wurde anschließend das Aggregat angeschlossen und in eine Gewebstasche unter dem M. pectoralis major eingebracht. Im Anschluss wurde mittels T-Wellenschock ein Kammerflimmern induziert, um die korrekte Funktion des Aggregates zu überprüfen. Führt die Defibrillation (17-35 Joule) über den implantierten Defibrillator oder dessen internen „Rescue“ Schock nicht zum Einsetzen eines Sinusrhythmus und damit zu kreislaufwirksamen Myokardkontraktionen, wurde über einen transthorakalen Rescueschock (360 Joule) so lange defibriert, bis das Kammerflimmern in einen Rhythmus mit Kreislauf konvertierte. Kriterium zur Beurteilung einer sicheren Funktion eines Defibrillators waren jeweils zwei im Abstand von 5 Minuten durchgeführte erfolgreiche Konvertierungen von Kammerflimmern in einen Rhythmus mit Kreislauf durch den internen Defibrillator ohne externe Unterstützung. Nach erfolgreicher Testung wurde die Wunde verschlossen und die Operation beendet.

2.3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Softwarepakets SPSS 9.0.1 für Windows® und SigmaStat® (Version 3.1, SPSS Science Software GmbH, Erkrath). Alle nominalen Daten wurden als Kontingenztafel angeordnet und mittels exaktem Fisher-Test bzw. Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei den stetigen Daten erfolgte zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Waren die Kriterien für eine parametrische Testung erfüllt, wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der ungepaarte t-Test durchgeführt. Bei wiederholten Messungen wurde die Varianzanalyse für wiederholte Messungen (repeated measures ANOVA) verwendet. Zur Analyse des Einflusses von zwei Merkmalen erfolgte die zweifaktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen. Waren die Kriterien für die Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, wurden entsprechende nichtparametrische Analyseverfahren (Mann-Whitney-U Test, Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test bzw. Friedman-Test) angewandt.

Alle Tests wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Die Daten sind, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, als Mittelwert und Standardabweichung sowie als Minimum und Maximum dargestellt.

3 ERGEBNISSE

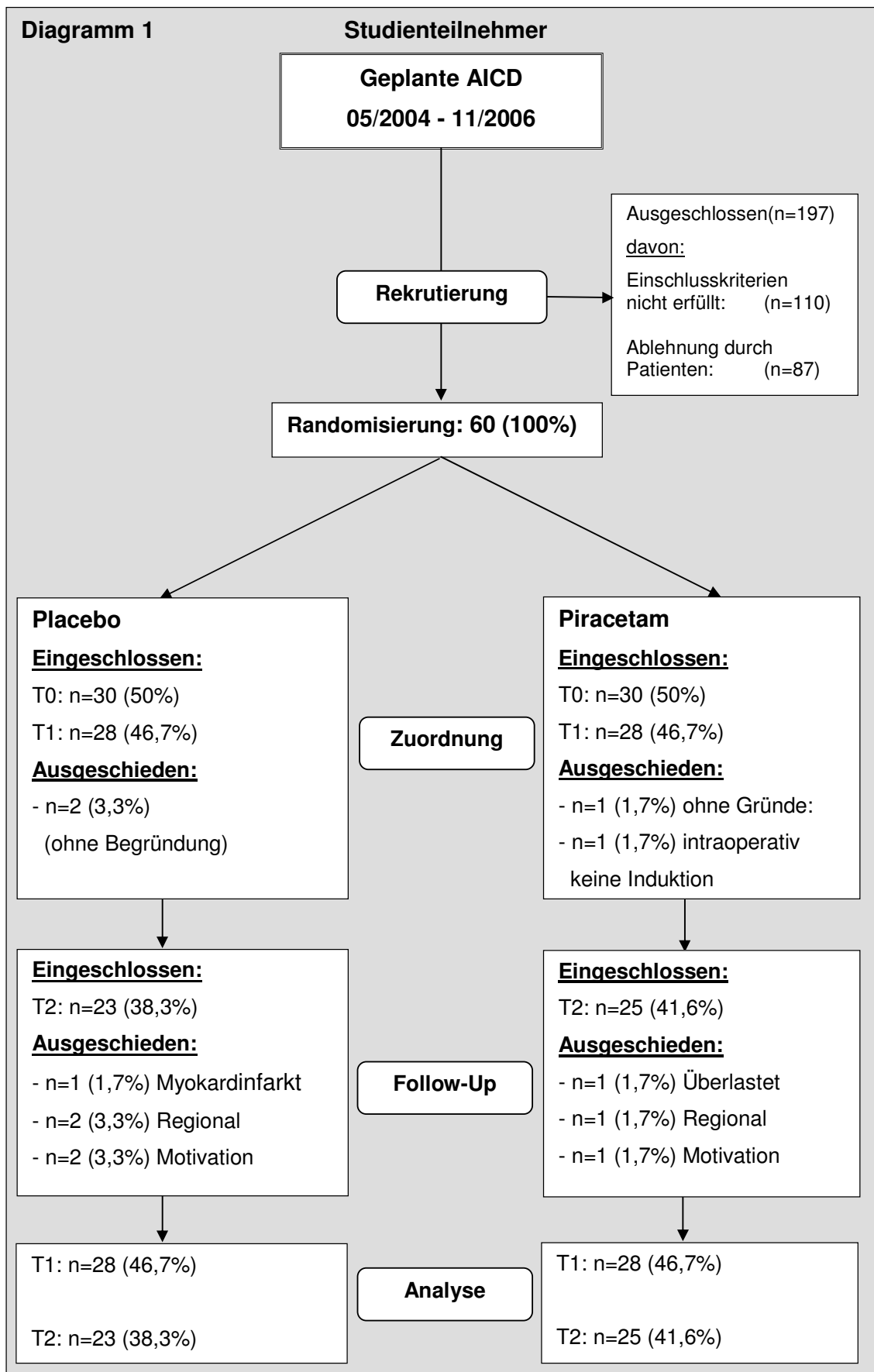
3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Mai 2004 bis November 2006 wurden insgesamt 257 Patienten, die für eine AICD-Neuimplantation, einen Aggregatwechsel oder einen Elektrodenwechsel vorgesehen waren, bezüglich Ihrer Eignung für die vorliegende Untersuchung beurteilt. 197 Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden: 110 Patienten wegen gegebener Ausschlusskriterien, 87 Patienten wegen Verweigerung der Einwilligung und 3 Patienten ohne speziellen Grund.

60 Patienten wurden in die beiden Gruppen randomisiert. Von diesen brachen 3 (2 Patienten aus der Placebogruppe und ein Patient aus der Piracetamgruppe) die Studie im weiteren Verlauf nach der Operation ab, ohne Gründe anzugeben. Bei einem weiteren Patienten der Piracetamgruppe wurde intraoperativ aufgrund einer hämodynamischen Instabilität auf die Induktion eines Kammerflimmerns verzichtet und diese auf einen späteren postoperativen Zeitpunkt verschoben. Es konnten somit insgesamt 56 Patienten (28 pro Gruppe) in die Untersuchung und nachfolgende Auswertung eingeschlossen werden.

Zum Zeitpunkt T2 (nach 3 Monaten) konnten 48 Patienten nachuntersucht werden. Davon entfielen 23 auf die Placebogruppe und 25 auf die Piracetamgruppe. Eine Patientin aus der Verumgruppe lehnte die Nachuntersuchung aufgrund persönlicher Überlastung ab, bei 3 Patienten standen regionale Gründe einer Nachuntersuchung entgegen (2 Placebo; 1 Piracetam). Drei weitere Patienten waren zur Nachuntersuchung nicht mehr zu motivieren (2 Placebo; 1 Piracetam). Ein Patient aus der Placebogruppe war nach 3 Monaten aufgrund eines akuten Myokardinfarkts einer Untersuchung nicht zugänglich. (vgl. Diagramm 1).

20 gesunde Probanden wurden in gleichen Zeitabständen wie die Patientengruppen mit derselben Testbatterie untersucht, um testimmanente Lerneffekte zu ermitteln.



3.1.1 Demographie

		Placebo	Piracetam
<i>gesamt</i>		28	28
<i>Alter</i>		61 ± 9	63 ± 8
<i>Geschlecht</i>	Männer	22	25
	Frauen	6	3
<i>Aktivität</i>	berufstätig	5	12
	Hausfrau	4	2
	Renter	19	14
<i>Schulbildung</i>	Hauptschule	19	16
	Realschule	5	5
	Gymnasium	4	7

Tabelle 1: Demographie

Das Durchschnittsalter (MW ± Stabw [min, max]) betrug für die gesamte Patientengruppe 61 ± 9 [44, 74] Jahre, für die Placebogruppe 61 ± 9 [45, 74] Jahre, für die Piracetamgruppe 63 ± 8 [44, 74] Jahre und für die Kontrollgruppe 65 ± 7 [51, 75] Jahre. Die beiden Patientengruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Aktivität und Schulbildung vergleichbar.

Auch die Kontrollgruppe unterschied sich diesbezüglich nicht von den Patientengruppen.

3.1.2 Kardiales Risikoprofil

		Placebo	Piracetam
EF * / %		47 ± 21,4	49 ± 19,4
Herzinsuffizienz (NYHA **)	0	2	0
	I	6	9
	II	15	16
	III	5	3
Ø Body Mass Index		29	28
Übergewicht		24	23
Raucher		2	3
arterielle Hypertonie		24	20
Diabetes Mellitus		9	10
Dyslipidämie		15	19
Tachyarrhythmie		1	3
pAVK ***		4	5
koronare Herzkrankheit		15	20
Infarkte gesamt		15	16
	2	3	2
	>2	0	2
Zeit seit Infarkt / Jahre		4	5
PTCA ****		22	23
ACB *****		4	8
Gefäß Operationen		4	1

Tabelle 2: Kardiales Risikoprofil

(* Ejektionsfraktion, ** Klassifikation nach New York Heart Association, *** Periphere arterielle Verschlusskrankheit, **** Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie, ***** Aorto-koronare Bypass-Operationen)

Die Ejektionsfraktion (MW ± Stabw [min, max]) betrug in den Patientengruppen 45,6 ± 20,4 [8, 90]% (in der Placebogruppe 47 ± 21,5 [10, 90]%, in der Piracetamgruppe 49 ± 19,4 [8, 85]%). In Tabelle 2 wird das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patientengruppen dargestellt. Hinsichtlich der Inzidenzen einer Herzinsuffizienz nach

NYHA Klassifikation, des Body-Mass-Index (BMI), der Raucher, einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie, einer Tachyarrhythmie, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und bisheriger Infarkte bzw. deren koronarinterventionellen Therapien waren die beiden Gruppen vergleichbar.

Mit Hinweis auf den begrenzten Zusammenhang zur Fragestellung (siehe Kapitel 2.3.2.) wird auf die Darstellung der Ergebnisse der gesunden Kontrollgruppe an dieser Stelle und im Nachfolgenden verzichtet.

3.1.3 Medikamenteneinnahme

	Placebo	Piracetam
Antihypertensiva	25	26
Aggregationshemmer	14	15
Antikoagulantien	7	8
Antiarrhythmika	25	27
Diuretika	21	25
Lipidsenker	14	21
Thyreostatika	5	4

Tabelle 3: Begleitmedikation

Hinsichtlich ihrer Begleitmedikation waren beide Patientengruppen vergleichbar.

3.1.4 AICD spezifische Daten

		Placebo	Piracetam
Operation	Neu-Implantation	14	18
	Wechsel	14	10
AICD - Indikation	Kammerflimmern	12	11
	ventrikuläre Tachykardie	10	12
	dilatative Cardiomyopathie	6	5
Zeit seit AICD Einbau / Jahre		Ø	Ø
		7,6	4,4
frühere cardiopulmonale Reanimation	gesamt	16	14
	>1	4	1
	>2	1	0
stattgehabte Entladungen	Ø	3,5	1,8
	n	8	6
frühere Wechsel	gesamt	4	4
	2 Wechsel	3	0
	> 2 Wechsel	2	0

Tabelle 4: AICD spezifische Daten

In der Placebogruppe wurden 14 und in der Piracetamgruppe 18 Neuimplantationen durchgeführt. 14 Wechsel des AICD-Aggregates wurden in der Placebogruppe durchgeführt und 10 in der Piracetamgruppe. Beide Gruppen waren hinsichtlich ihrer AICD-spezifischen Daten vergleichbar.

3.1.5 Untersuchungsintervall

		n	MW	Stabw	min. / max.
<i>stationärer Aufenthalt / Tage</i>	Gesamt	56	9,7 ±	7	2 / 41
	Placebo	28	9,7 ±	6	3 / 31
	Piracetam	28	9,6 ±	8	2 / 41
<i>vor - nach Therapie / Tage</i>	Gesamt	56	6 ±	1,4	4 / 9
	Placebo	28	6,3 ±	1,4	4 / 9
	Piracetam	28	5,8 ±	1,3	4 / 8
	Kontrolle	20	6,5 ±	0,9	5 / 8
<i>Follow up Intervall / Tage</i>	Gesamt	48	96 ±	8,2	78 / 108
	Placebo	23	95 ±	8,1	78 / 109
	Piracetam	25	95 ±	8,1	77 / 106
	Kontrolle	20	99 ±	1,7	96 / 102

Tabelle 5: stationärer Aufenthalt & Untersuchungsintervalle

Die Dauer des stationären Aufenthaltes (MW ± Stabw [min, max]) betrug für alle Patienten 9,7 ± 7 [2, 41] Tage, in der Placebogruppe 9,7 ± 6 [3, 31] Tage und in der Piracetamgruppe 9,6 ± 8 [2, 41] Tage.

Der Zeitraum zwischen Ausgangsuntersuchung und Untersuchung nach Therapie mit Piracetam bzw. Placebo (T1) betrug für beide Gruppen zusammen 6,0 ± 1,4 [4, 9] Tage, in der Placebogruppe 6,3 ± 1,4 [4, 9] Tage und in der Piracetamgruppe 5,8 ± 1,3 [4, 8] Tage. Der simultane Zeitraum für die Kontrollgruppe betrug 6,5 ± 0,9 [5, 8] Tage.

Die Follow-Up-Untersuchung nach 3 Monaten (T2) wurde für alle Patienten nach 96 ± 8,2 [78, 108] Tagen, für die Placebogruppe nach 95,4 ± 8,1 [78, 109] Tagen, für die Piracetamgruppe nach 95,1 ± 8,1 [77, 106] Tagen und für die Kontrollgruppe nach 99,3 ± 1,7 [96, 102] Tagen durchgeführt.

Der stationäre Aufenthalt und die Zeiträume zwischen T0 und T1 und T1 und T2 waren zwischen Piracetam- und Placebogruppe jeweils vergleichbar.

Zwischen der Kontrollgruppe und der gesamten Patienten-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Untersuchungsintervalle T0–T1 und T1–T2.

3.1.6 Anästhesiespezifische Daten

Die Anästhesiedauer (MW \pm Stabw [min, max]) betrug in der Placebogruppe 109,8 \pm 41,6 [55, 225] Minuten und in der Piracetamgruppe 120,8 \pm 62,5 [60, 290] Minuten. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,915$).

In der Placebogruppe wurden 2,1 \pm 1,2 [1, 6] mal und in der Piracetamgruppe 2,8 \pm 1,9 [1, 9] mal Flimmerepisoden induziert. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,108$).

Bei keinem Patienten trat außer dem iatrogen induzierten Kammerflimmern eine interventionsbedürftige maligne Tachyarrhythmie auf. Bei zwei Patienten der Piracetamgruppe waren externe Rescueschocks während der AICD Kontrolle erforderlich.

In der Placebogruppe betrug die Dauer des Kammerflimmerns kumulativ 18,2 \pm 11,7 [7, 68] Sekunden und in der Piracetamgruppe 24,6 \pm 26,9 [5, 140] Sekunden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,255$).

In der Placebogruppe kam es kumulativ nach Induktion des Kammerflimmerns zu einer Hypotensionsdauer von 65,9 \pm 62,8 [15, 335] Sekunden und in der Piracetamgruppe von 87,8 \pm 94,7 [18, 515] Sekunden. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,107$).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zwischen den anästhesiespezifischen Daten beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden.

		n	MW	Stabw	min. / max.	p
<i>Anästhesiedauer (min.)</i>	Placebo	28	109,8	41,6	55 / 225	0,915
	Piracetam	28	120,8	62,5	60 / 290	
<i>Anzahl Flimmerinduktionen (n)</i>	Placebo	28	2,1	1,2	1 / 6	0,108
	Piracetam	28	2,8	1,9	1 / 9	
<i>Flimmerdauer (sec.)</i>	Placebo	28	18,2	11,7	7 / 68	0,255
	Piracetam	28	24,6	26,9	5 / 140	
<i>Hypotension (sec.) (MAP<50 mmHg)</i>	Placebo	28	65,9	62,8	15 / 335	0,107
	Piracetam	28	87,8	94,7	18 / 515	

Tabelle 6: Anästhesiespezifische Daten

3.2 Psychometrische Tests

3.2.1 Übersicht über die Testergebnisse

3.2.1.1 Allgemein

Alle in der statistischen Analyse berücksichtigten Probanden und Patienten waren für jeden Test zu jedem Untersuchungszeitpunkt bei der Motivationsbeurteilung gut motiviert.

3.2.1.2 Mini Mental Test (MMSE)

Mittels MMSE wurden die untersuchten Gruppen auf das Vorhandensein einer vorbestehenden Demenz untersucht. Unterhalb eines Testwertes von 24 wurde der Patient oder Proband von der Untersuchung ausgeschlossen.

Der durchschnittliche Wert betrug für die gesamte Patientengruppe $28,1 \pm 1,5$ [25, 30] Punkte, für die Placebogruppe $28,3 \pm 1,5$ [26, 30] Punkte, für die Piracetamgruppe $28,1 \pm 1,5$ [25, 30] Punkte und für die Kontrollgruppe $27,8 \pm 1,4$ [25, 30] Punkte. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede.

3.2.1.3 Cattells Culture Fair IQ Test

Mittels dieses Tests wurde die Grundintelligenz der Patienten und Probanden untersucht. Der durchschnittliche Wert betrug für die gesamte Gruppe $5,2 \pm 2,9$ [0, 12] Punkte, für die Placebogruppe $4,9 \pm 3,1$ [0, 12] Punkte, für die Piracetamgruppe $5,0 \pm 2,6$ [1, 11] Punkte und für die Kontrollgruppe $6,0 \pm 2,9$ [1, 11] Punkte. Die Gruppen waren hinsichtlich ihrer Ergebnisse vergleichbar.

3.2.1.4 Geriatric Depression Scale (GDS)

Mittels Geriatrischer Depressionsskala wurde ein Screening zur Erfassung von Depressivität durchgeführt. In der Placebogruppe lag die Prävalenz einer milden Depression (GDS: 5-10 von 15 Punkten) präoperativ bei 10,7% und betrug nach 3 Monaten 17,4%. Die Konsistenz lag bei 66,7%, d.h. 2 der 3 präoperativ betroffenen Patienten waren auch nach 3 Monaten noch betroffen. Für die Piracetamgruppe betrug die Prävalenz zu diesen Zeitpunkten 10,7% bzw. 26,1%. Hier lag die Konsistenz bei 33,3%. Dies entsprach einem Patienten, der zu beiden Zeitpunkten dieses Kriterium erfüllte. Die Prävalenz lag in der Kontrollgruppe bei 3,6% zu Beginn

der Testserie. Nach 3 Monaten konnte bei keinem Probanden dieser Gruppe eine Depression festgestellt werden.

		MW	± Stabw	min. / max.	p
Mini Mental State Evaluation	Placebo	28,2	± 1,5	26 / 30	n.s.*
	Piracetam	28,1	± 1,5	25 / 30	
Grundintelligenz nach Cattell	Placebo	4,9	± 3,1	0 / 12	n.s.*
	Piracetam	5	± 2,6	1 / 11	
Geriatrische Depressionsskala	Placebo	2,0	± 2,0	0 / 7	n.s.*
	Piracetam	1,8	± 1,9	0 / 8	

* n.s. : nicht signifikant

Tabelle 7: präoperative Ergebnisse MMSE, Cattells Culture Fair Test und GDS

3.2.2 Gesamtübersicht der psychometrischen Testergebnisse

In der folgenden Übersicht sind die gesamten durchschnittlichen Testergebnisse und deren Standardabweichungen für die einzelnen Gruppen zu den Zeitpunkten T0, T1 und T2 dargestellt. Signifikante Unterschiede werden anschließend zusammengefasst. Signifikanzen zur Kontrollgruppe werden aufgrund der Übersichtlichkeit und des irrelevanten Bezuges zur Fragestellung anschließend in den Diagrammen aufgelistet.

Test		T0	T1	T2	p
VLT (Wörter)	Placebo	33,8 ± 11	29,7 ± 9	34,2 ± 10	* p = 0,004
	Piracetam	34,4 ± 9	28,1 ± 7 *	30,8 ± 7	
	Kontrolle	36,3 ± 7	36,3 ± 8	36,3 ± 7	
CST (sec.)	Placebo	36 ± 15	39 ± 18	40 ± 17	
	Piracetam	35 ± 14	37 ± 18	41 ± 21	
	Kontrolle	34 ± 13	34 ± 12	34 ± 14	
CST (Fehler)	Placebo	1,1 ± 1,1	0,9 ± 1 *	0,8 ± 1	* p = 0,016
	Piracetam	0,6 ± 1	0,4 ± 1	1,6 ± 2 *** #	*** p < 0,05
	Kontrolle	0,8 ± 0,8	0,8 ± 1	0,8 ± 1	# p = 0,044
SCT (sec.)	Placebo	55 ± 18	56 ± 18	48 ± 26	
	Piracetam	59 ± 15	57 ± 12	58 ± 12	
	Kontrolle	47 ± 9	47 ± 8	47 ± 8	
SCT (Fehler)	Placebo	1,5 ± 2	1,3 ± 1	2,4 ± 3 **	** p = 0,03
	Piracetam	1,6 ± 2	1,6 ± 2	1,5 ± 2	
	Kontrolle	0,8 ± 2	0,8 ± 1	0,8 ± 0	
LDC (Zeichen)	Placebo	25,4 ± 8	24,5 ± 8	26,8 ± 10	
	Piracetam	25,9 ± 6	23,8 ± 6	25,1 ± 6	
	Kontrolle	28 ± 6	28 ± 6	28 ± 6	

Tabelle 8: Gesamtübersicht aller Testergebnisse

* T1 vs T0, ** T2 vs T1, *** T0 vs T1 vs T2, # Piracetam vs Placebo

Alle folgenden Diagramme wurden mit der Ausnahme (siehe entsprechendes Kapitel) der Kontrollgruppe im Fehlerteil des SCT als Mittelwert mit Fehlerbalken dargestellt.

Visual Verbal Learning Test (VLT)

Im Visual Learning Test wurden in der Piracetamgruppe eine Woche nach der Operation signifikant weniger Wörter gemerkt ($p=0,004$). Placebo- und Piracetamgruppe unterschieden sich eine Woche nach der Operation signifikant von der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war in der Piracetamgruppe auch 3 Monate nach der Operation noch signifikant.

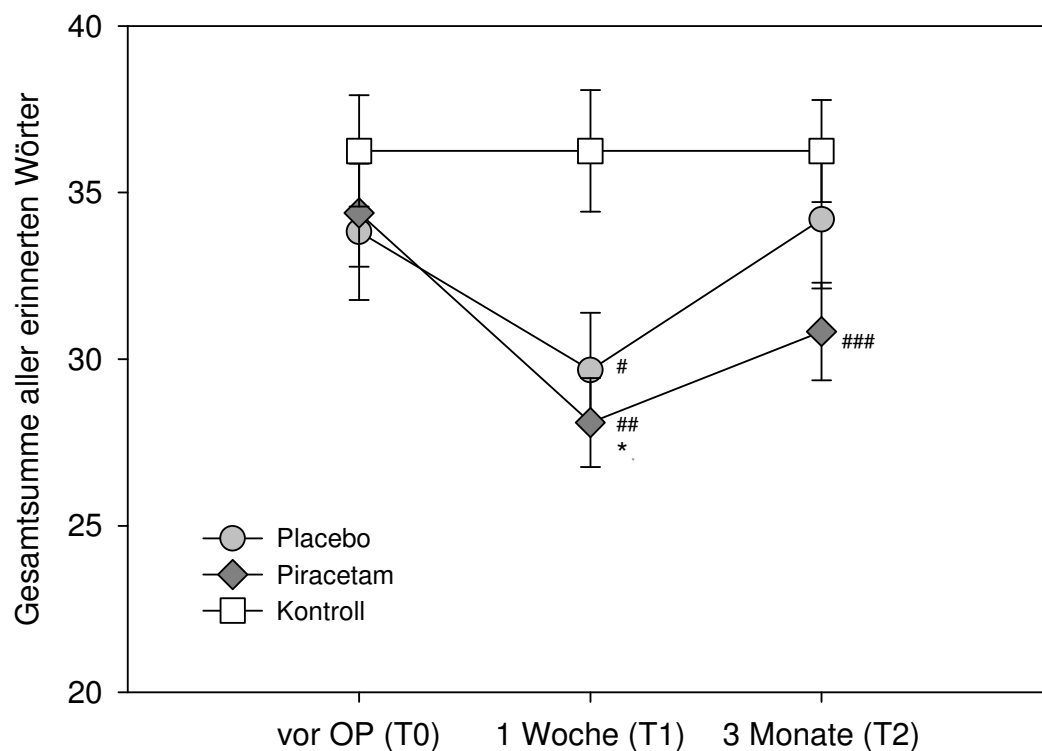


Abb. 5: VLT (Visual learning test)

- * T1 vs T0 $p=0,004$
- # Placebo vs Kontrollgr. $p=0,013$
- ## Piracetam vs Kontrollgr. $p=0,024$
- ### Piracetam vs Kontrollgr. $p=0,015$

Concept Shifting Test, (CST), Teil C, Zeiten

Im CST konnten für die Patientengruppen im Verhältnis zur Kontrollgruppe nach einer Woche und nach 3 Monaten längere Bearbeitungszeiten festgestellt werden. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant. Innerhalb der Patientengruppen waren die Bearbeitungszeiten verglichen mit dem präoperativen Werten zwar verlängert, aber auch diese Unterschiede erreichten kein Signifikanzniveau (Placebogruppe $p=0,67$, Piracetamgruppe $p=0,41$).

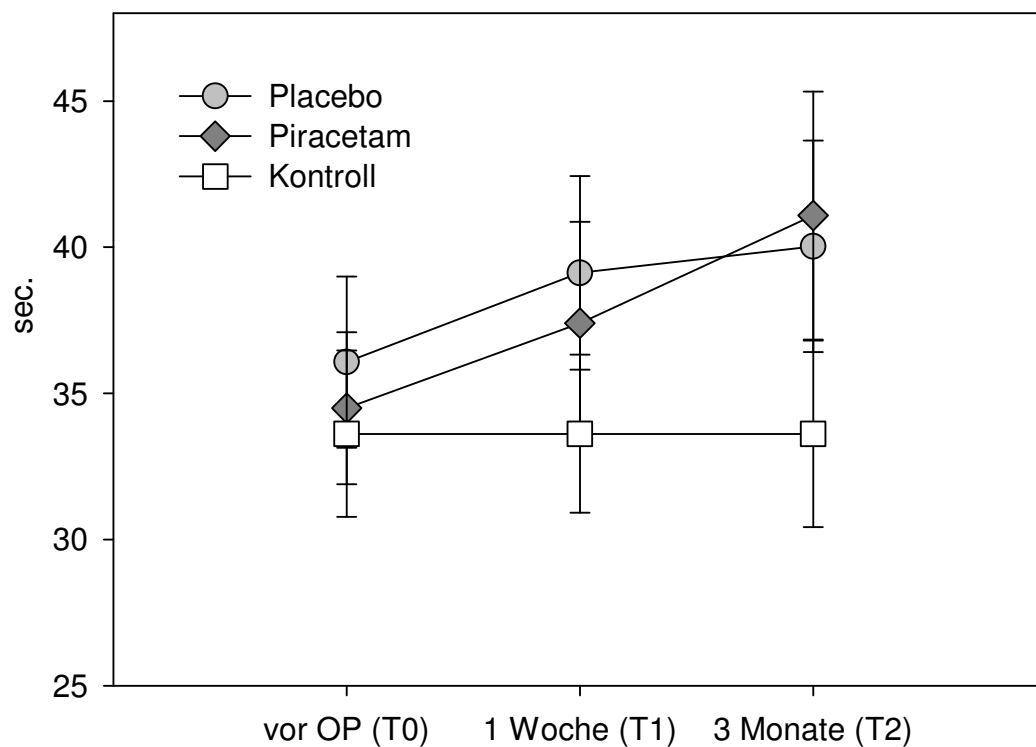


Abb. 6: Concept Shift Test (CST), Teil C, Zeiten

Concept Shifting Test (CST F), Teil C, Fehler

Die Fehlerquote für diesen Test nahm in den Patientengruppen eine Woche nach der Operation im Verhältnis zu den präoperativen Ergebnissen jeweils signifikant ab. In der Piracetamgruppe wurden eine Woche nach der Operation verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant weniger Fehler gemacht. Dagegen war die Fehlerrate in der Piracetamgruppe nach 3 Monaten gegenüber der Placebo und der Kontrollgruppe signifikant erhöht.

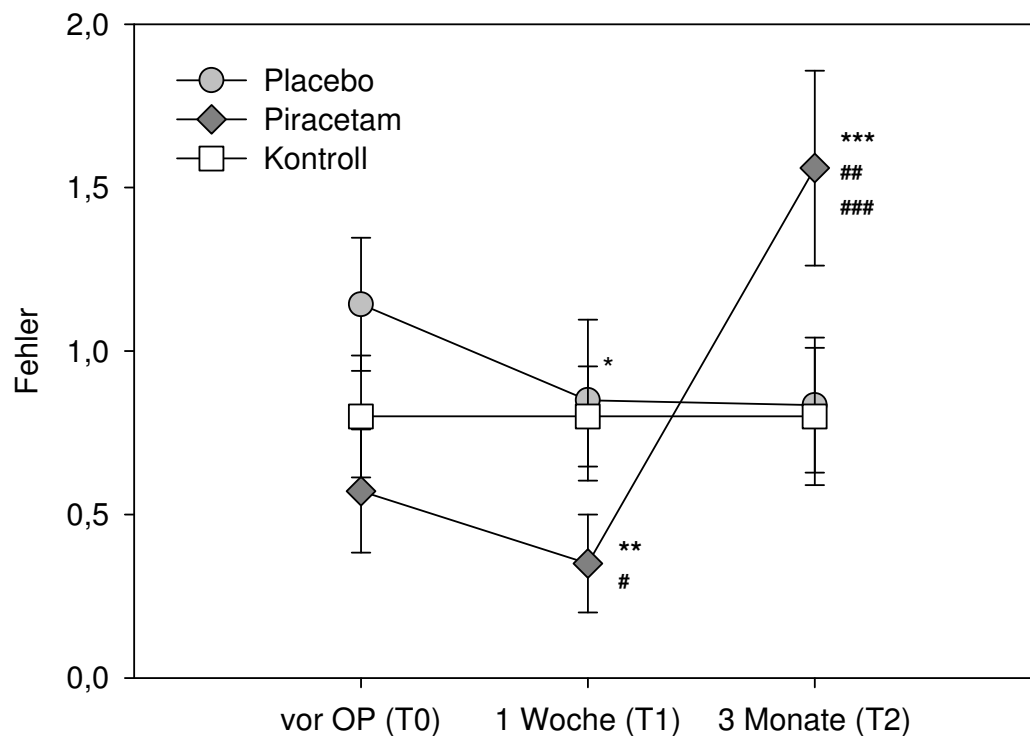


Abb. 7: Concept Shift Test (CST), Teil C, Fehler

*	T1 vs T0	p = 0,016
**	T1 vs T0	p < 0,002
***	T2 vs T1	p < 0,001
#	Piracetam vs Kontrollgr.	p = 0,028
##	Piracetam vs Kontrollgr.	p = 0,043
###	Piracetam vs Placebo	p = 0,044

Stroop Color Word Interference Test (SCT), Teil 3, Zeiten

Präoperativ, 1 Woche und 3 Monate nach der Operation wurde dieser Test in der Piracetamgruppe signifikant langsamer bearbeitet als in der Kontrollgruppe.

Signifikante Unterschiede zu der Placebogruppe bestanden zu keinem Zeitpunkt (T0: $p=0,002$, T1: $p=0,314$, T2: $p=0,103$).

Die Placebogruppe war, wenn auch nicht signifikant, im Verhältnis zur Kontrollgruppe langsamer in der Ausführung dieses Tests.

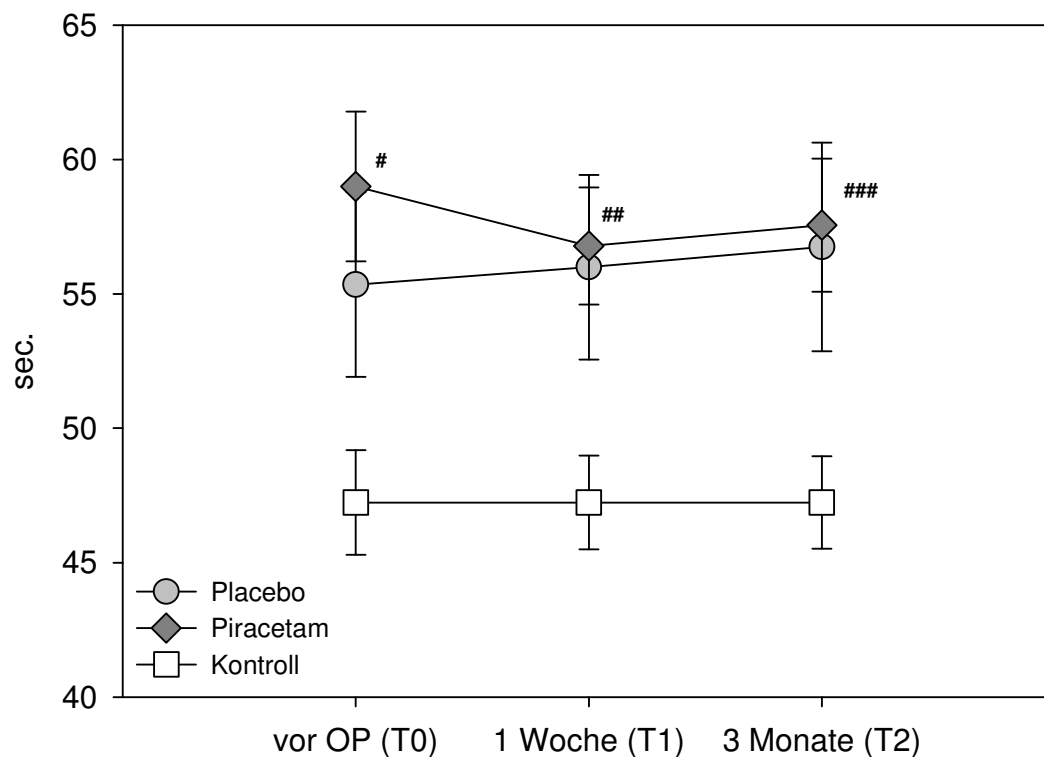


Abb. 8: Stroop Color Word Interference Test (SCT), Teil 3, Zeiten

Piracetam vs. Kontrollgr. $p = 0,002$

Piracetam vs Kontrollgr. $p = 0,002$

Piracetam vs Kontrollgr. $p = 0,003$

Stroop Color Word Interference Test (SCT), Teil 3, Fehler

Nach 3 Monaten wurde in der Placebogruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere Fehlerquote festgestellt. Innerhalb der Placebogruppe war zu diesem Zeitpunkt gegenüber der Fehlerquote nach einer Woche eine signifikante Zunahme zu beobachten.

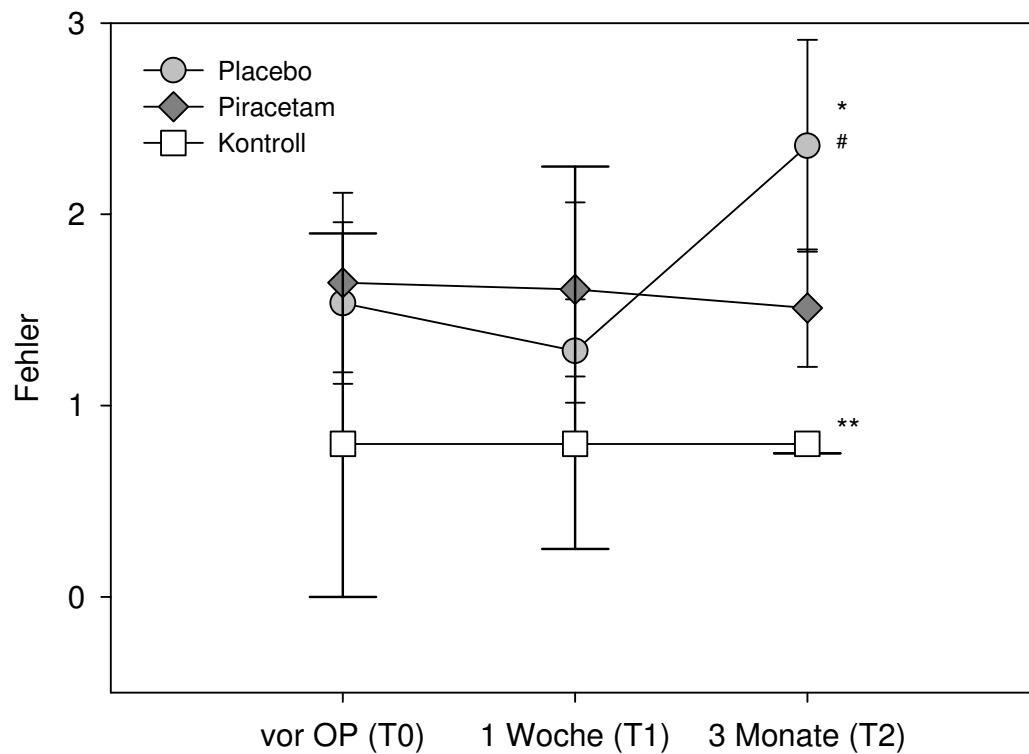


Abb. 9: Stroop Color Word Interference Test (SCT), Teil 3, Fehler

*	T2 vs T1	p=0,03
**	T2 vs T1	p=0,006
#	Placebo vs Kontrollgr.	p=0,045

Letter Digit Coding (LDC)

Die Ausgangswerte der Patientengruppen lagen etwas unterhalb von denen der Kontrollgruppe, das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht. Eine Woche nach Operation ließ sich eine Verschlechterung in beiden Gruppen nachweisen, die in der Piracetamgruppe Signifikanzniveau erreichte.

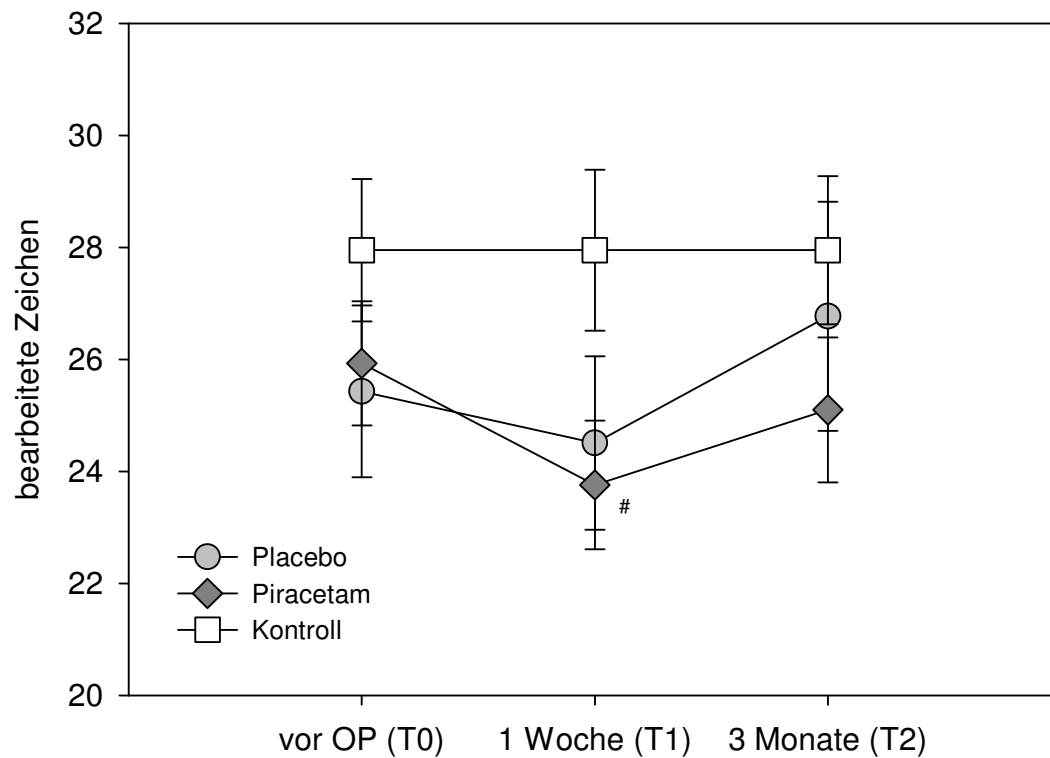


Abb. 10: Letter Digit Coding (LDC)

Piracetam vs Kontrollgr. $p = 0,026$

3.2.3 Übersicht der kumulativen Z-Wert Verteilung

Der Z1-Wert entspricht der Veränderung zwischen T0 und T1. Der Z2-Wert entspricht analog der Veränderung zwischen T0 und T2. Die Z1-Werte betrugen in der Placebogruppe $1,24 \pm 4,4$ und in der Piracetamgruppe $1,96 \pm 6,71$. Die Z2-Werte betrugen in der Placebogruppe $0,42 \pm 4,87$ und in der Piracetamgruppe $2,91 \pm 4,09$. Innerhalb der Gruppen (Placebo $p=0,528$; Piracetam $p=0,542$) kam es zwischen dem Z1-Wert und dem Z2-Wert zu keiner signifikanten Änderung. Die Z1-Werte zwischen den beiden Patientengruppen zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied: Placebo Z1 vs. Piracetam Z1 ($p=0,422$). Die Z2-Werte zwischen den beiden Patientengruppen zeigten einen tendenziellen Unterschied: Placebo Z2 vs. Piracetam Z2 ($p=0,06$).

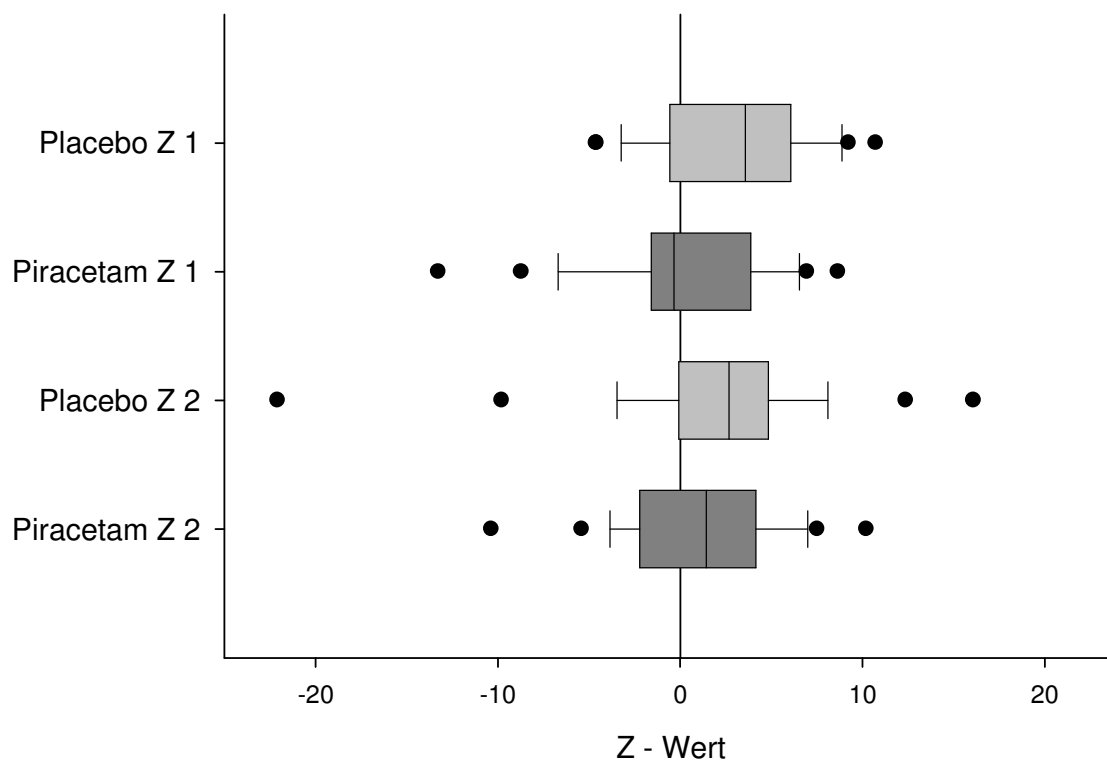


Abb. 9: Z-Wert Verteilung

3.2.4 Häufigkeit postoperativ kognitiver Dysfunktion (POCD)

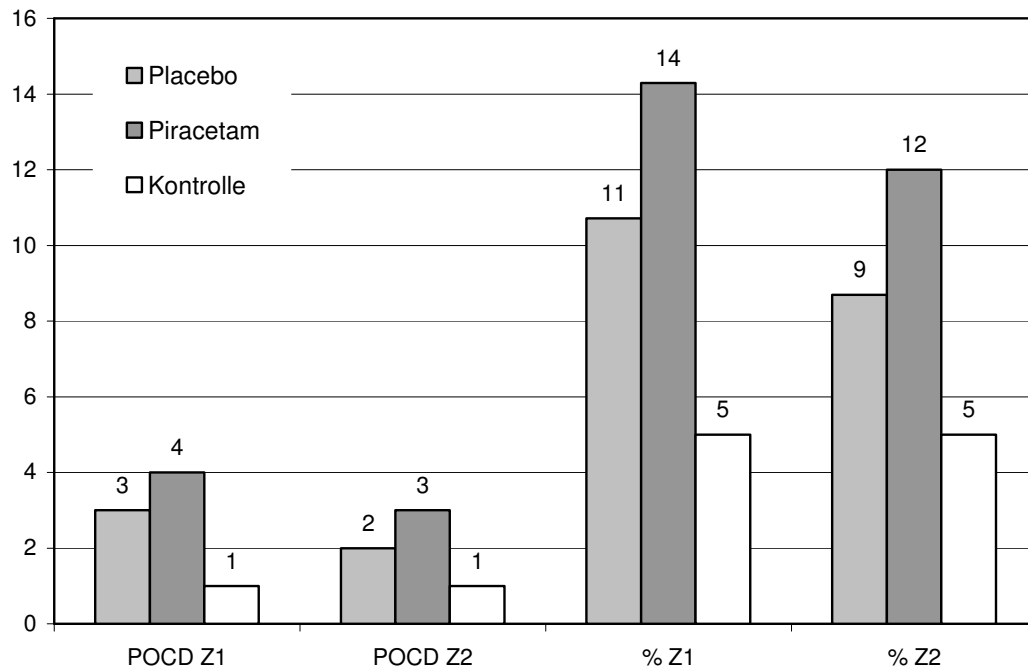


Abb. 10 : POCD Häufigkeit

3.2.4.1 POCD Kriterium

Als Referenzgrößen zum Nachweis von POCD wurden die anhand der eigenen Kontrollgruppe ermittelten Cut-Off-Werte 6,23 für Z1 und 6,97 für Z2 gewählt.

POCD fand sich in der Placebogruppe eine Woche nach OP bei 3 Patienten (11%) und nach 3 Monaten bei 2 Patienten (9%) auf. Bei keinem der zum Zeitpunkt T1 von POCD betroffenen Patienten bestand nach 3 Monaten eine Konsistenz.

Konsistenz bedeutet, dass eine zum Zeitpunkt T1 bestandene POCD auch zum Zeitpunkt T2 noch nachweisbar ist und Patienten die zum Zeitpunkt T2 keine POCD haben, auch zum Zeitpunkt T1 frei von POCD waren.

In der Piracetamgruppe fand sich POCD eine Woche nach der Operation bei 4 Patienten (14%) und nach 3 Monaten bei 3 Patienten (12%). Unter Anwendung des Cut-Off-Wertes konnten zwischen den Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer POCD festgestellt werden (Placebo vs. Piracetam Z1 $p = 0,579$, Z2 $p = 0,267$).

3.2.4.2 Konsistenz der POCD – Häufigkeit nach 3 Monaten

Konsistenz von POCD war in der vorliegenden Untersuchung nach 3 Monaten in der Placebogruppe sowie der Kontrollgruppe bei keinem Patienten, und in der Piracetamgruppe bei 2 Patienten (bezogen auf die Gruppe 8%, bezogen auf die Betroffenen 75%) nachweisbar. In der Kontrollgruppe erfüllte nach einer Woche 1 Proband (5%) das POCD Kriterium. Die Konsistenz betrug 0%.

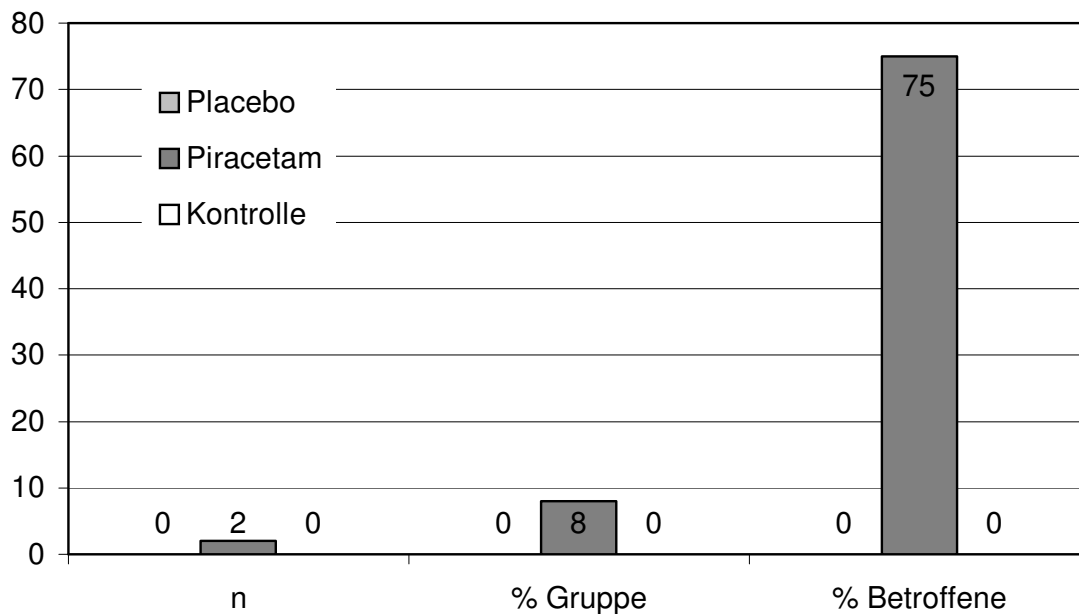


Abb. 11: Konsistenz POCD für „Cut-Off-Kriterium 6,23“ nach 3 Monaten

4 DISKUSSION

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es zu evaluieren, ob sich die bekannte Verschlechterung der kognitiven Funktion nach induziertem Herz-Kreislaufstillstand im Zusammenhang mit AICD Implantationen durch die perioperative Gabe des Nootropikums Piracetam verbessern lässt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl eine Woche als auch drei Monate nach der Operation kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit einer kognitiven Dysfunktion zwischen der mit Placebo und der mit Piracetam behandelten Gruppe besteht. Eine hirnpotektive Wirkung konnte für Piracetam für die vorliegend durchgeführte Anwendung nicht bestätigt werden.

4.1 Allgemeine Betrachtung

Seit 1980 sind die Implantationszahlen von AICDs mit der Verfügbarkeit transvenöser Elektroden und der dadurch vermeidbar gewordenen Thorakotomie sprunghaft angestiegen. 1999 wurden weltweit bereits bei mehr als 50.000 Patienten AICDs eingesetzt. Hauptindikationen sind lebensbedrohliche ventrikuläre Tachykardien bzw. Zustände nach erfolgreicher Reanimation bei Kammerflimmern. Insbesondere Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie mit Disposition zu malignen Herzrhythmusstörungen profitieren von der prophylaktischen AICD Implantation (REDLIN 2005).

Bei der AICD-Implantation ist zur Feststellung einer funktionell günstigen Elektrodenlage und -konfiguration sowie zur Bestimmung der Defibrillationsschwelle die wiederholte Induktion von Kammerflimmern erforderlich. Nach einer solchen Induktion kommt es zu einem unmittelbar arrhythmiebedingten Abfall des Herzzeitvolumens gefolgt von einer Abnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes (WON 2002) sowie des zerebralen Perfusionsdruckes. Nach AICD-Implantationen wurden von Murkin kognitive Dysfunktionen festgestellt, die nach seiner Beobachtung mit dem Reperusionsintervall in Zusammenhang stehen. (MURKIN 1997). Weigl beobachtete kognitive Dysfunktionen nach AICD Implantationen vor allem als Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Lernen.

Kognitive Dysfunktionen nach Operationen (postoperative cognitive dysfunction (POCD)) stellen für Patienten, Angehörige und nicht zuletzt für die Gesellschaft ein bedeutendes Problem dar. Diese Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit können die Betroffenen in ihrer praktischen Alltagsfähigkeit mitunter erheblich beeinträchtigen. Von Seite der betreuenden Angehörigen beinhalten diese eine zum

Teil erhebliche psychische Belastung und erhebliche organisatorische Anstrengungen.

Durch verzögerte stationäre Entlassung und mitunter anschließende medizinische Pflege – und Betreuungsaufwendungen entstehen sozioökonomische Folgekosten. Diese Probleme erhalten für die Gesellschaft insbesondere Bedeutung, als in Zukunft, aufgrund der demographischen Entwicklung, mit einem steigenden Anteil an geriatrischen Patienten mit Interventionen zu rechnen ist (GUSTAFSON 1988, SCHMIDT 1999, BIEDLER 2000).

4.1.1 Ätiologie von POCD

Die Ätiologie postoperativer kognitiver Dysfunktionen ist wahrscheinlich multifaktoriell. Die Aspekte in den nachfolgenden Abschnitten stellen allenfalls Teilbeobachtungen eines Phänomens dar, das noch durch zahlreiche weitere Faktoren beeinflusst wird. Zu nennen wären hier zum Beispiel Einflüsse der postoperativen inflammatorischen Antwort mit Freisetzung von Zytokinen und anderer Mediatoren (GAO 2005).

Es wird vermutet, dass sich kognitive Störungen als Folge eines Ungleichgewichts von Neurotransmittern, Hormonen oder Störungen des zerebralen Metabolismus entwickeln. Eine besondere Bedeutung scheint eine Reduktion von zentralen cholinergen Neurotransmittern zu spielen. Diese These stützt sich auf die Beobachtung, dass bei gesunden Probanden durch anticholinerg wirkende Substanzen kognitive Störungen ausgelöst werden können, welche auf Cholinagonisten reversibel reagieren (ITIL 1966). Bei Patienten erfolgt eine solche Reduktion von cholinergen Transmittern zum Beispiel durch die hypoxiebedingte Einschränkung der zerebralen Acetylcholinsynthese (GIBSON 1981).

Eine große Bedeutung spielen kognitive Defizite postoperativ nach Eingriffen in der Herz-Thorax-Chirurgie. Insbesondere nach Durchführung unter extrakorporaler Zirkulation fällt bei einem beträchtlichen Teil der Patienten eine substanzielle Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit auf. Allerdings variiert die hier berichtete Inzidenz. Angegeben werden Häufigkeiten von 50-80% zum Zeitpunkt der Verlegung aus dem Krankenhaus. Nach 6 Wochen fällt die Inzidenz auf 20-50% und nach 6 Monaten sind noch bei etwa 10-30% der Patienten kognitive Defizite messbar (NEWMAN 2001, SELNES 1999).

Die erhebliche Beeinträchtigung kognitiver Leistungsfähigkeit nach koronararterieller Bypasschirurgie (CABS) bzw. nach Eingriffen an der proximalen Aorta sowie nach chirurgischen Eingriffen an Herzklappen wird auf drei Hauptmechanismen zurückgeführt:

- 1) Makroembolisationen in Form von Luft, abgelöstem Material aus Aortenatheromen, Klappenablagerungen oder linksventrikulären Thromben,
- 2) Mikroembolisationen in Form von Gas, Fett, Aggregationen von Blutzellen, Thrombozyten und Fibrin, oder Silikon- bzw. PVC-Partikel aus Schlauchmaterial,
- 3) Reduktion der zerebralen Perfusion als Folge eines reduzierten Blutflusses bzw. einer arteriellen Hypotension, dem Verlust der pulsatischen Flusskomponente oder einer unkorrekten Platzierung der Aortenkanüle (SHAW 1987).

Die Autorengruppe um Gao sieht die höhere Inzidenz nach CABS vor allem als Folge inflammatorischer Phänomene, sichtbar an der Ausschüttung einer Vielzahl von Zytokinen (TNF- α , Interleukin (IL)-1, IL-8 und IL-6), die Schlüsselrollen im inflammatorischen Prozess spielen (GAO 2005).

Bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen ist die kausale Ätiologie weniger offensichtlich und nach wie vor unklar. Viele bisherige Untersuchungen zielten darauf ab, die plausibelsten Ursachen wie Hypotension, Hypoxie, Differenzen unterschiedlicher Anästhesieverfahren und spezifische Aspekte der älteren Generation von Patienten als der am empfindlichsten betroffenen Population zu isolieren.

4.1.1.1 POCD und Hypotension

Bereits frühere Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass Hypotension nicht notwendigerweise POCD zur Folge hat. So konnte Gruvstad zwar eine leicht ausgeprägtere Beeinträchtigung in psychiatrischen und psychologischen Tests nach Hypotension unter Anästhesie nachweisen, seine Arbeitsgruppe wertete diese Ergebnisse in Bezug auf das Alltagsleben jedoch als unbedeutend (GRUVSTAD 1962).

Eckenhoff und Kollegen testeten Wahrnehmungsvermögen und Kurzzeitgedächtnis, welche als bedeutend für das tägliche Leben angesehen werden, an einer Gruppe jüngerer Patienten und fanden nach Hypotensionen keine Unterschiede (ECKENHOFF 1964).

In einer Gruppe älterer Patienten (n=27), die sich einer retropubischen Prostatektomie unterzogen, zeigten hypotensive und normotensive Patienten am 5.

postoperativen Tag in einer Batterie psychometrischer Tests gegenüber den präoperativen Werten eine Verschlechterung. Alle Patienten erhielten Scopolamin und eine Kombination aus Spinal- und Allgemeinanästhesie. Die normotensive Gruppe erhielt einen Vasopressor zur Aufrechterhaltung eines normalen Perfusionsdruckes. In der Hypotensionsgruppe, kam es im Durchschnitt zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks von bis zu 56% des Ausgangswertes. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 6 Wochen nach der Operation erreichten die Testergebnisse beider Gruppen wieder das präoperative Ausgangsniveau (ROLLASON 1971).

Thompson et al. untersuchten an 30 Patienten, bei denen ein Hüftgelenkersatz durchgeführt wurde, den Einfluss kontrollierter Hypotension (Halothan, Nitroprussidnatrium) mit mittleren arteriellen Blutdruckwerten bis zu 50 mmHg. 24 Stunden nach der Operation fand sich ein Patient mit Desorientiertheit in der Hypotensionsgruppe, 9 Patienten konnten aufgrund Schmerz, Sedierteit und Immobilisation die Tests nicht vollständig ausführen (THOMPSON 1978).

In der ISPOCD-Studie, der Untersuchung mit den bisher größten Fallzahlen nichtkardiochirurgischer Patienten, konnte in der Faktorenanalyse kein Zusammenhang zwischen Hypotension und der Verschlechterung kognitiver Funktionen nachgewiesen werden. Ein möglicher Grund könnte die eingeschränkte Aussagefähigkeit zur regionalen zerebralen Perfusion sein, auf die mittels peripher gemessener Blutdruckwerte nur eingeschränkt rückgeschlossen werden kann.

In nur wenigen Studien konnte somit ein Zusammenhang zwischen Hypotension und kognitiver Verschlechterung festgestellt werden, so dass Hypotension nicht als alleiniger kausaler Faktor für POCD angesehen werden kann (GOLD 1995, GUSTAFSON 1988, NEWMAN 1995).

4.1.1.2 POCD und Hypoxämie

Ein weiterer Faktor, der als Ursache im Zusammenhang mit beeinträchtigter mentaler Funktion diskutiert wird, ist Hypoxie (AAKERLUND 1994, MOLLER 1993, ROSENBERG 1993, ROSENBERG 1994, WEST 1984). Auch der Nachweis, dass Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen am häufigsten von POCD betroffen sind (NEWMAN 2001), kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass Hypoxämie ein relevanter kausaler Faktor für POCD ist. Hintergrund kann dabei sein, dass der Umsatz zentraler Neurotransmitter sehr sensibel bereits auf eine milde Hypoxie

reagiert (DODDS 1998). Experimentelle Untersuchungen mit induzierter Hypoxie legen nahe, dass zentrale Neurotransmitter wie Acetylcholin ein Grund für eine gestörte Hirnfunktion unter Hypoxie sein können. Dies könnte entsprechend auch bedeuten, dass Patienten mit zerebralen Symptomen sekundär nach einer chronisch zerebralen Hypoxie von Behandlungen, die auf cholinerge oder zentrale Neurotransmittersysteme ausgerichtet sind, profitieren könnten (GIBSON 1981).

Nicht in allen Untersuchungen konnte ein Einfluss einer Hypoxie auf die kognitive Funktion nachgewiesen werden. In der Untersuchung von Prior wurde eine Patientengruppe mit Luft und eine andere mit einem Luft/Sauerstoffgemisch beatmet. Zwischen beiden Gruppen fanden sich keine Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit (PRIOR 1982). Auch die Ergebnisse der multizentrischen ISPOCD 1 Studie konnten an einer bedeutenden Fallzahl von Patienten, entgegen den Erwartungen, weder eine Hypoxämie oder eine Hypotension noch die Kombination von beiden als Risikofaktor für das Auftreten einer POCD nachweisen (MOLLER 1998). Auch hierbei wurden mit der Pulsoxymetrie als peripheres Messverfahren möglicherweise zerebrale Hypoxämieepisoden nicht erfasst (BIEDLER 2000).

4.1.1.3 POCD und Genetik

Aus dem Gebiet der Demenzforschung gibt es überzeugende Hinweise, dass Demenz auf einer Fehlfunktion kortikaler cholinergischer Arousalmechanismen beruht (BLOMBERG 1996, RUSSELL 1996). Einige Untersucher vermuten eine genetische Prädisposition bezüglich der Pathogenese dieser cholinergen Arousalmechanismen und der Manifestation von POCD. Darauf weist die Präsenz des Apolipoprotein $\epsilon 4$ (APO- $\epsilon 4$) Allels in einer Subgruppe von POCD Patienten hin (ABILDSTROM 2004). Die Bedeutung dieses Gens wird aufgrund zum Teil widersprüchlicher Studien derzeit allerdings kontrovers diskutiert (GROWDON 1996, HSIUNG 2004, HYMAN 1996, KALMIJN 1996, KALMIJN 1997). In Kollaboration wäre es denkbar, dass in Zukunft Ergebnisse auf diesem Gebiet möglicherweise fruchtbare Hinweise darüber geben könnten, für welche Patienten ein erhöhtes POCD Risiko zu erwarten ist. Auf den Grundlagen eines tieferen neurochemischen Verständnisses des zentralen cholinergen Systems könnten so effektive Therapeutika eingesetzt werden, um entweder ernsthafte Effekte einer POCD für die Patienten zu reduzieren oder sogar zu verhindern (DODDS 1998). Dieser mögliche Vorteil unterstreicht die Bedeutung

des hier vorliegenden Untersuchungsansatzes mit Piracetam. Für Piracetam wurde, wie oben bereits erwähnt, ein positiver Wirkmechanismus betreffend der Acetylcholinwiederaufnahme diskutiert.

4.1.1.4 POCD und Cortisolspiegel

Größere chirurgische Eingriffe bedingen als endokrine Stressantwort eine Freisetzung hypothalamisch-hypophysär-adrenaler (HPA) und sympathisch nervöser Systemhormone (CHERNOW 1987). Kognitive Störungen sind assoziiert mit hohen Glucocorticoidspiegeln, wie in einigen experimentellen und klinischen Versuchsansätzen dokumentiert werden konnte (MCEWEN 1995, NEWCOMER 1994).

Es wurde herausgefunden, dass Glucocorticoide toxische Wirkungen auf Zellen des Hippokampus ausüben, einer Struktur, die eine kritische Rolle für die Konsolidierung vom Kurzzeit- ins Langzeit-Explizitgedächtnis spielt und ebenso eine absteigende Kontrolle der HPA Achse darstellt (SAPOLSKY 2000). Rasmussen folgerte aus den Ergebnissen seiner Untersuchung, in der er postoperative Cortisolspiegel in Zusammenhang mit kognitiven Funktionsstörungen untersuchte, dass Störungen des zirkadianen Rhythmus oder der metabolisch-endokrinen Stressantwort einen wichtigen Mechanismus für die Entwicklung der kognitiven Dysfunktion darstellen könnten (RASMUSSEN 2005). In dieser Untersuchung wurde beobachtet, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen POCD und dem Verlust der täglichen Variation im Cortisolspiegel eine Woche nach Operationen auftrat.

Ebenfalls könnte der mit dem Verlust der täglichen Variation der Cortisolsekretion assoziierte Schlafentzug (KARKELA 2002, VGONTZAS 1999) eine bedeutende Rolle spielen.

In einer anderen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine 4-tägige Behandlung mit Dexamethason eine selektive Störung des deklarativen Gedächtnisses (explizites Gedächtnis), einer Funktion des hippocampalen und des temporalen Lappen, produziert (NEWCOMER 1994). Starkmann beobachtete, dass Cushingsyndrome mit kognitiven Störungen assoziiert sind und dass die hippocampale Atrophie nach der Behandlung mit abnehmenden Cortisolspiegeln eine reversible Dynamik zeigt (STARKMAN 1999).

4.1.1.5 POCD, Alter und „biologic life events“

Abgesehen von der Tatsache, dass in vielen Untersuchungen das Patientenalter ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von POCD war (SLOOTER 1998, MOLLER 1998), können ältere Menschen kognitive Funktionsstörungen auch als Folge so genannter „biologic life events“ entwickeln. Zu diesen Faktoren zählen neben systemischen Erkrankungen, wiederholten leichten Schädel-Hirn-Verletzungen und neurotoxischen Faktoren auch stattgehabte Allgemeinanästhesien (HOUX 1993). Ob diese Entwicklung bereits 3 Monaten nach einer Operation eine Rolle spielt, ist fraglich. Allerdings sollte diese Tatsache bei Follow-Up Untersuchungen neben der Variabilität, die in anderen Faktoren begründet liegt, zur Beurteilung der POCD Inzidenz in entsprechenden Alterskollektiven mitberücksichtigt werden (ABILDSTROM 2000). Hinweise dafür zeigten sich in der Untersuchung von Newman an CABS Patienten, die ein Durchschnittsalter von über 60 Jahre hatten. Verglichen mit der Nachuntersuchung nach 6 Monaten war die Häufigkeit von POCD 5 Jahre nach dem Eingriff von 24% auf 42% angestiegen (vgl. Tabelle 9).

4.2 Zirkulationsabhängige zerebrale Schädigung

4.2.1 Zerebrale Ischämie

Die Ischämietoleranz von Nervengewebe unter zerebraler Hypotension ist proportional zu der Schwere der Blutflussreduktion und der Dauer der Ischämie. Wiederholte Episoden vorübergehender zerebraler Hypoperfusionen sind im Tiermodell an Ratten mit histologisch nachweisbaren neuronalen Läsionen verbunden (SUNDT 1972).

Ein weiteres Beispiel hierfür zeigte Yamauchi in seiner Untersuchung, in der bis zu viermal eine Hypotension jeweils im Abstand einer Stunde initiiert wurde. Die Hypotension wurde jeweils nach einer einminütigen isoelektrischen EEG-Periode abgebrochen. Histologische Veränderungen in Form von Nervenzellverlusten hippocampaler CA1 Neurone traten dabei bereits ab der ersten Wiederholung auf (YAMAUCHI 1991).

Bereits im Jahre 1943 konnte in Untersuchungen an freiwilligen Probanden nachgewiesen werden, dass eine mittels Halstourniquet induzierte komplette zerebrale Ischämie nach Fixieren der Augenbulbi zu Sehstörungen und Bewusstseinsverlust sowie anoxischen Konvulsionen führte. EEG Veränderungen in

Form großer langsamer Wellen waren bereits 6-7 sec. nach Einsetzen der Augenfixierung nachweisbar, gefolgt von isoelektrischen EEGs nach 20-40 Sekunden (ROSSEN 1943). Diese Untersuchung zeigte sehr deutlich die unmittelbare Abhängigkeit der Gehirnfunktion von einer ausreichenden Perfusion.

4.2.2 Molekulare Mechanismen hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung

4.2.2.1 Nekrose – Apoptose

Im Rahmen der molekularen Mechanismen der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung kommt es einerseits zu passiven Nekrosen von Neuronen und Gliazellen, andererseits zu einem aktiv programmierten Zelltod durch Apoptose unter der Voraussetzung des Erhalts einer aktiven Proteinbiosynthese in den hypoxisch geschädigten Zellen (LINNIK 1993, WHITE 2000).

Durch den Sauerstoffmangel kommt es infolge des Versagens der ATP-abhängigen Ionenpumpen zu einem Verlust des Membranpotentials und zu einer Depolarisation von Neuronen und Gliazellen. Dadurch wird Glutamat als exzitatorische Aminosäure in großen Mengen freigesetzt. Diese Ausschüttung hat, vermittelt über die Aktivierung von Glutamatrezeptoren, die Konsequenz einer Überladung der Zellen mit Ca^{2+} . Verstärkt wird der Ca^{2+} -Influx noch durch die systemische Azidose (O'DONNELL 1994). Durch den Ca^{2+} -Einstrom kommt es zu multiplen Sekundäreffekten wie zum Beispiel der Aktivierung proteolytischer Enzyme und einer freien Radikalbildung mit der Folge weiterer Schädigungen von Membranen, Mitochondrien und Desoxyribonukleinsäuren (DIRNAGL 1999, LOVE 1999). Über bisher unbekannte Effektormechanismen tragen zudem Immunmediatoren, wie Tumornekrosefaktor- α , der von ischämischen Neuronen synthetisiert wird sowie Interleukin-1, das von der Mikroglia im Infarktareal exprimiert wird, zum neuronalen Zelltod bei (ALLAN 2001, STOLL 1998). Im Zentrum fokaler Ischämien sistiert schließlich die Proteinbiosynthese mit konsekutivem nekrotischem Zelluntergang (HOSSMANN 1999). Hingegen kommt es in Bereichen kurz anhaltender Hypoxie mit partieller Aufrechterhaltung der Stoffwechselfunktionen und im Randsaum fokaler Hirninfarkte (Penumbra) über die Aktivierung von Kaspasen zu Apoptosevorgängen. Die durch Glutamat induzierten Perinfarktdepolarisationen bedeuten für die Neuronen der Penumbra einen metabolischen Stress, dem sie aufgrund der

beeinträchtigten Blut- und Sauerstoffversorgung nicht mehr gewachsen sind (HOSSMANN 1994). Die Infarktausbreitung schreitet dadurch auch im Bereich der Penumbra weiter voran.

Nicht nur die strukturellen und funktionellen Zellen des Gehirns sind durch die Hypoxie betroffen. So kommt es auch zu hypoxischen Schädigungen am Endothel mit entsprechenden mikrozirkulatorischen Störungen (BAGENHOLM 1997), die ein so genanntes „No-reflow-Phänomen“ nach sich ziehen können (BOTTIGER 1997). Vermittelt werden partiellen Verlegungen des Gefäßlumens möglicherweise über die Leukozytenadhäsion am Endothel in der Reperusionsphase aufgrund von vermehrten Zelladhäsionsmolekülen (STOLL 1998). Die geringe zelluläre Ischämietoleranz von Nervenzellgewebe erfordert daher eine strenge Vermeidung von Hypoperfusionszuständen mit konsekutiver Sauerstoffminderversorgung.

4.2.2.2 Bedeutung für AICD assoziierte zerebrale Hypotension

Über das Ausmaß, in wie weit diese Mechanismen bei der Implantation von AICDs eine Rolle spielen, gibt es keine entsprechenden Untersuchungen. In zahlreichen Studien wurde mittels unterschiedlicher Untersuchungsansätze versucht, die hämodynamische Situation unter AICD Testungen zu beschreiben.

4.2.3 Monitoring der zerebralen Perfusion und der kardialen Funktion unter AICD Testungen

Die Sensitivität des EEG als Monitor zerebraler Perfusion wurde für AICD Implantationen untersucht und hat sich als sensibler Indikator erwiesen. Auf elektrophysiologischer Ebene können bereits nach wenigen Sekunden (Hypotensionsdauer zwischen 2-97 Sekunden bei Singer; ab 15 sec. bei Dorman; $7,8 \pm 4,6$ sec bei Behrens bzw. ab 20 sec bei Adams) funktionelle Auswirkungen der Hypoperfusion nachgewiesen werden. Die zeitliche Spannbreite vom Einsetzen entsprechender ischämiebedingter EEG Änderungen bis zur Rückbildung wird in der Literatur zwischen 50 Sekunden und 4,66 Minuten angegeben. Mit Rücksicht auf diese Erholungszeit wird heute zwischen zwei Induktionen bei AICD Testungen eine Reperusionszeit von mindestens 5 Minuten eingehalten (SINGER 1994, DORMAN 1993, ADAMS 1995, BEHRENS 1995, BEHRENS 1995).

Unbekannt ist, ob diese elektrophysiologischen Phänomene rein funktionellen Veränderungen entsprechen oder Ausdruck ernsthafterer neurologischer Schädigungen sind (ADAMS 1995, DE VRIES 1997).

Hinweise auf Nervengewebeschädigungen als Folge pathophysiologischer Ischämie- und Reperfusionsphänomene auf molekularer Ebene nach AICD Implantationen geben Untersuchungen, die die perioperative Freisetzung von cerebralen Ischämiemarkern, wie zum Beispiel die neuronenspezifische Enolase (NSE) (kumulative Zeit des Herzstillstandes 33 sec. bei Dworschak) oder das S-100 Protein untersucht haben. Klinische Anzeichen ernsthafter neurologischer Defizite (transitorische ischämische Attacken, Apoplex, Delir, Stupor, Koma) wurden in diesen Untersuchungen, wie auch in der vorliegenden, nicht beobachtet (DWORSCHAK 2003, WEIGL 2006).

Smith et al. fanden bei AICD Testungen mittels Reflektanzspektroskopie heraus, dass es ab 37 sec. Ischämie zu einer signifikanten zerebralen postischämischen Reperfusions-Hyperoxie kommt, die unterhalb dieser Zeitgrenze ausbleibt. Bemerkenswerterweise degradierten die EEG-Veränderungen innerhalb der Ischämieperiode auf ein fast isoelektrisches Niveau, was als Hinweis auf die Schwere der Ischämie gewertet wurde (SMITH 1990).

Hämodynamisch betrachtet kommt es nach AICD Implantationen bzw. als Folge des Kammerflimmerns (VF) zu keinen unmittelbaren hämodynamischen Veränderungen als Ausdruck einer latenten supprimierten kardialen Funktion. Zu dieser Schlussfolgerung kamen Meyer et al. in einer Untersuchung an Patienten mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($EF \leq 35\%$). Mittels kombiniertem pulmonalarteriellen Kathetersystem, welches die kontinuierliche Bestimmung der kardialen Auswurfsleistung und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung erlaubt, konnten sie nach keiner der insgesamt 95 gemessenen Episoden von VT/VF signifikante Verschlechterungen des Cardiac-Outputs bzw. der Schlagvolumenindices als Verlaufsparemeter feststellen (MEYER 1996). Diese Ergebnisse entsprechen auch dem Ergebnis einer früheren Untersuchung von Antunes, dessen Arbeitsgruppe keine Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion während AICD Implantationen und deren Testungen beobachten konnte (ANTUNES 1988).

Kenngroße einer adäquaten Zelloxygenierung und somit der zellulären Homöostase stellt die Messung des Redox Status von Cytochrome aa3 mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) dar. McNeill et al. zeigten, dass die zelluläre Energiedynamik

und damit die zelluläre Homöostase während induzierten Kammerflimmerns im Rahmen von AICD Testungen erhalten bleibt (MCNEILL 2005).

4.2.3.1 Bedeutung für die eigenen Untersuchung

Alle vorgenannten Befunde sprechen dafür, dass sich auch kurze vorübergehende Episoden zerebraler Ischämie mit konsekutiver milder Hypoxämie in Form kognitiver funktioneller Störungen sowohl bei Tieren als auch beim Menschen äußern können. Es ist daher zu vermuten, dass auch die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen durchschnittlichen Ischämiezeiten von 65 ± 62 Sekunden (47 ± 10 Sekunden in der Placebogruppe bzw. 87 ± 94 Sekunden in der Piracetamgruppe) zu Hypoperfusions- bzw. Reperfusionsphänomenen geführt haben.

Diese Zeiten könnten ausreichen, eine Minderung des zerebralen Blutflusses zu bewirken, vorübergehend den zerebralen Metabolismus zu beeinträchtigen und somit hypoxieassoziierte Prozesse auf zentrale Neurotransmittersysteme, wie zum Beispiel das zentrale cholinerge Systems zu initiieren.

4.3 Funktionelle Bedeutung zerebraler Hypoperfusion und zerebraler Hypoxie

4.3.1 Kognitive Dysfunktion - Messinstrumente

Im vorherigen Abschnitt wurde anhand verschiedener Untersuchungsansätze eine Übersicht über die hämodynamischen Auswirkungen und deren molekularen Folgen für das Hirngewebe nach kurzen Ischämiezeiten gegeben. Im Folgenden soll nun die funktionelle Bedeutung dieser Prozesse auf die kognitiven Hirnfunktionen diskutiert werden.

4.3.1.1 Allgemeine Betrachtung

Messbare Parameter wie zum Beispiel das EEG, die jugularvenöse Sauerstoffsättigung oder die Positron-Emissions-Tomographie sind geeignet um die Auswirkungen von Einflüssen auf das Gehirn zu erfassen und können Grundlagen für weitere Interpretationen liefern.

Auf funktioneller zerebraler Ebene sind direkt objektivierbare Parameter schwierig zu erheben. Das beobachtete Kriterium ergibt sich vielmehr als Konstrukt einer vorherigen Definition. Das Korrelat „kognitive Funktion“ bzw. „kognitive Dysfunktion“

stellt ein solches definitionsabhängiges Konstrukt dar, welches durch eine Zusammenfassung höherer Hirnfunktionen beschrieben wird.

4.3.1.2 Kognitive Funktion – kognitive Dysfunktion

Kognitive Funktionen umfassen Hirnleistungen im Bereich von Sprache, Wortgewandtheit, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Sprachgedächtnis, visuellem Gedächtnis, psychomotorischer Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Reaktionsvermögen sowie räumlicher und zeitlicher Orientierung (WALZER 1997). Die Ätiologie postoperativer kognitiver Funktionsstörungen ist wahrscheinlich multifaktoriell. Neben individuellen Faktoren, wie fortgeschrittenem Lebensalter, werden Einflüsse wie Medikamenteneinnahme, zerebrale zirkulatorische, metabolische und endokrine Störungen diskutiert (BIEDLER 2000).

Aufgrund uneinheitlicher Definitionen einer kognitiven Dysfunktion ist es schwierig, Untersuchungen zu zerebralen Funktionsstörungen miteinander zu vergleichen.

4.3.1.3 Testselektion

Zu diesen methodologischen Schwierigkeiten zählt die Auswahl geeigneter Tests bzw. Testbatterien. So konnten in einigen Untersuchungen zwischen den eingesetzten Tests und den subjektiv kognitiven Beschwerden der Patienten keine Korrelationen festgestellt werden. Es ist daher zu fordern, dass die ausgewählten Tests den kognitiven Domänen, die für das alltägliche Leben der Patienten relevant sind, angepasst sein sollten (MOLLER 1993, NEWMAN 1989).

4.3.1.4 Variabilität

Ein Problem mit Auswirkungen auf das Testergebnis ist die Variabilität der Testdurchführung. Die Durchführung der Tests kann durch die Untersuchten, die Untersucher oder die Untersuchungsbedingungen leicht gestört werden. Um diesen Faktor so gering wie möglich zu halten, wurden in der vorliegenden Untersuchung die Patienten, sei es im Krankenhaus oder zu Hause, in einer ruhigen Umgebung ohne störende Einflüsse getestet. Die Forderung nach Durchführung in jeweils gleicher Umgebung (Testraum) ist in der klinischen Praxis und erst recht zur Follow-Up Untersuchung nur schwer realisierbar. Gleiches gilt für die Forderung nach der jeweils identischen Tageszeit. Ebenso können in der frühen postoperativen Phase

Schmerzen, Schlafstörungen, Residualeffekte von Analgetika und Hypnotika sowie physische Einschränkungen die Testausübung beeinträchtigen.

Als äußerst beeinträchtigend ist eine schmerzinduzierte Opioidtherapie während der Testausführung zu werten (CLEELAND 1996). Da die Patienten der vorliegenden Untersuchung nach $6 \pm 1,4$ Tage nach dem Eingriff untersucht wurden und zu diesem Zeitpunkt in der Regel entweder entlassen oder mobilisiert waren, konnte dieser Einfluss ausgeschlossen werden, zumal der Eingriff für gewöhnlich nicht mit länger anhaltenden somatischen Schmerzen verbunden ist. Auch Drainagen waren zu diesem Zeitpunkt bei allen Patienten entfernt.

In der vorliegenden Studie wurden alle Tests zum Ausschluss eines Einflusses durch verschiedene Untersucher ausschließlich nur von einem Arzt durchgeführt.

Der Einflussfaktor Angst konnte zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung nicht vollständig ausgeschlossen werden. In der Regel wurden die Patienten einen Tag präoperativ stationär aufgenommen und mit der neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Optimal wäre ein Zeitpunkt 1-2 Wochen präoperativ zur Ausgangsbeurteilung gewesen. Dies konnte organisatorisch jedoch nicht realisiert werden.

4.3.1.5 Lerneffekte

Testimmanente Lerneffekte als weitere Beeinträchtigungsgröße neuropsychologischer Tests treten vor allem dann auf, wenn ein Test repetitiv durchgeführt wird bzw. das Intervall zwischen den Testungen kurz ist. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Untersuchung mit Ausnahme des Stroop Color Tests zu jedem Testzeitpunkt Parallelversionen angewandt, die anhand einer randomisierten Reihenfolge ausgewählt wurden.

Um bei der Auswertung den Einfluss testimmanenter Lerneffekte zusätzlich zu reduzieren, wurden diese zudem an einer Kontrollgruppe bestimmt, die in der Berechnung der Z-Werte als bestimmende Größe des Kriteriums „POCD“ berücksichtigt wurden (RASMUSSEN 2001). Die Bestimmung von Lerneffekten hilft, den Eindruck einer falschen Verbesserung auszuschließen. Lerneffekte wurden in der vorliegenden Arbeit an einer vom Altersspektrum her vergleichbaren Probandengruppe untersucht.

4.3.1.6 Messintervall

Welches Intervall nach Operationen zur neuropsychologischen Testung sinnvoll ist, wird in der Praxis aus Praktikabilitätsgründen in der Regel durch den Rhythmus der Patientenaufnahme und Verlegung bestimmt. Die Intervalle in anderen Studien unterscheiden sich, wie in einer Übersicht von Rasmussen dargestellt, mangels allgemeinen Konsenses zum Teil beträchtlich. In der ISPOCD Studie (MOLLER 1998, RASMUSSEN 2001) wurde keine signifikante Korrelation zwischen Testdurchführung und dem Intervall zwischen Operation und Testzeitpunkt festgestellt. So können auch Tests, die etwas vom geplanten Zeitpunkt abweichen, zur Auswertung eingeschlossen werden. Um die vorliegenden Ergebnisse mit denen der ISPOCD Untersuchung vergleichen zu können, wurden identische Untersuchungsintervalle gewählt.

4.3.1.7 Depressivität

Depressivität wirkt sich auf die kognitiven Funktionen verschlechternd aus. Bereits geringfügige Stimmungsschwankungen können sich negativ auf die Motivation und Fähigkeit, eine neuropsychologische Testung durchzuführen, auswirken. Zwar konnte in unserer Untersuchung zwischen der Häufigkeit einer POCD und den Ergebnissen der Geriatric Depression Scale (GDS) keine signifikante Korrelation festgestellt werden, auffallend ist jedoch die relativ hohe Inzidenz (21,4%) einer milden Depression drei Monate nach der Operation in der Piracetamgruppe verglichen mit dem präoperativen Zeitpunkt (3,6%).

In einer Untersuchung an Patienten nach koronarer Bypassoperation kamen McKhann et al. jedoch zu der Schlussfolgerung, dass zwischen Depressivität und kognitiver Funktion nur eine minimale Korrelation besteht (MCKHANN 1997). Demgegenüber wurde in einer Untersuchung von Newman darüber berichtet, dass Patienten, die nach koronaren Bypassoperationen, eine Verschlechterung der kognitiven Funktion erlitten, im „Beck Depression Inventory“ auch ein signifikant höheres Depressionsniveau aufwiesen (MCKHANN 1997, NEWMAN 1989).

In unserer Studie gab es zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich depressiver Verstimmungen.

4.3.1.8 Patientenrekrutierung

Ein weiteres Problem stellt die Patientenrekrutierung dar. Mittels geeigneter Testverfahren lassen sich neuropsychologische Merkmale zwar untersuchen, doch setzt dies erstens eine gewillte Persönlichkeitsstruktur des Probanden voraus und erfordert zweitens die physische Fähigkeit die entsprechenden Tests auch ausführen zu können. Daher können Patienten, die entweder aus physischen oder psychischen Gründen nicht in der Lage sind, ihre Einwilligung zu geben, hinsichtlich Veränderungen der kognitiven Funktion nicht untersucht werden.

Die Teilnahme an neuropsychologischen Tests setzt zudem ein Mindestmaß an intellektuellen Fähigkeiten voraus. Diese Einschränkung wurde in der vorliegenden Untersuchung gelegentlich vor Einschluss in die Studie offensichtlich und äußerte sich zum Beispiel darin, dass Patienten, deren Ergebnis im Mini-Mental-State-Test an der unteren Einschlussgrenze (ca. 24 Punkte) und darunter lag, bereits während der ersten Testung erhebliche Schwierigkeiten zeigten, die neuropsychologischen Tests auszuführen und daher ausgeschlossen werden mussten. Die Explorierbarkeit kognitiver Veränderungen wäre mit den angewendeten Tests nicht mehr möglich gewesen. Allerdings wäre es denkbar, dass diese Patientengruppe aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen von AICD Implantationen unter Umständen mehr kognitive Einschränkung erfährt als mental leistungsfähigere Patienten. Ein Beispiel einer „psychischen Behinderung“ könnte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient die Teilnahme aus falscher Scham verweigert, da er seine kognitiven Defizite als persönliche Insuffizienz erlebt.

Ähnlich verhält es sich mit bereits zerebral vorgeschädigten Patienten (z.B. Zustand nach Apoplex mit invalidisierender Residualsymptomatik), bei denen möglicherweise Auswirkungen der Hypotension in Form von Verschlechterungen der kognitiven Funktion stattfinden könnten, welche allerdings mangels ausreichender Motorik einer Untersuchung nicht zugänglich sind.

Gleiches gilt auch für Patienten, die später erst im weiteren Verlauf aus der Studie ausgeschieden sind (siehe Diagramm 1: Ursachen Studienabbrecher bei Follow up Untersuchungen). Als Ursachen wurden regionale Schwierigkeiten (wie zum Beispiel längere örtliche Abwesenheit am Nachuntersuchungstermin) und Zwischenfälle (Myokardinfarkt) aufgelistet, welche die weitere Teilnahme verhinderten. Der Abbruch der Studie könnte bei manchen dieser Patienten durchaus auch durch eine

schwere POCD (z.B. in Form einer Motivationsminderung, kognitives Defizit, Delir, etc.) bedingt gewesen sein.

Die Beurteilung des postoperativen zerebralen Outcomes an einer Gesamtpopulation ist aufgrund der mit neuropsychologischer Testergebnissen schwer oder nicht untersuchbaren Patienten zwangsläufig limitiert. Trotzdem sollten Patienten, die vor Studienende ausgeschieden sind, in die Betrachtung miteinbezogen werden. Es ist zudem als essentiell anzusehen, zumindest die Rate und die Gründe des vorzeitigen Studienausscheidens, wie von Rasmussen gefordert, zu erfassen (RASMUSSEN 2001). Zum Beispiel würde bei einer kognitiv bedingten Ausfallrate von 15% und einer gemessenen POCD-Inzidenz von 15% die tatsächliche POCD-Rate bei etwa 30% liegen. In der ISPOCD Studie betrug die Ausfallrate 22%. In Untersuchungen anderer Autoren betrug die Ausfallrate nach CABS Operationen 10-33% (MILLAR 2001, MOLLER 1998, VAN 2002). In der vorliegenden Untersuchung betrug die Ausfallrate 20%. Dies zeigt deutlich, dass POCD-Inzidenzen üblicherweise eher unterschätzt werden. In wieweit diese Aspekte wirklich eine Bedeutung haben, bleibt unklar. Entgegen dieser Feststellung konnte eine Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten unter der Annahme des „worst-case“, dies bedeutet unter Berücksichtigung aller ausgeschlossenen Patienten, nur minimale Veränderungen im Vergleich zum Ergebnis ohne Berücksichtigung der Ausgeschlossenen feststellen (NEWMAN 2001).

4.3.1.9 Decken- & Bodeneffekte neuropsychologischer Tests

Als weitere methodologische Determinanten neuropsychologischer Tests sind „Deckeneffekte“ zu erwähnen, die bei sehr einfachen Tests auftreten. Bei diesen Tests wird der maximale Wert sehr leicht erreicht und ermöglicht unter Umständen zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten keine Diskrimination mehr, da aufgrund einer so genannten „kognitiven Reserve“ die Diskriminationsschwelle nicht mehr unterschritten wird.

In ähnlicher Weise können „Bodeneffekte“ die Feststellung einer vordefinierten Verschlechterung beeinträchtigen. Dies geschieht zum Beispiel bei „Punkte-Tests“, wenn präoperativ bereits ein Wert von beispielsweise mehr als 10 Punkten erforderlich ist um Veränderungen, die bis zu 10 Punkte postoperativ betragen können, zu erfassen. Optimalerweise sollten „Punkte-Tests“ so gestaltet sein, dass kein Individuum (auch nicht der intelligenteste Proband) jemals die maximale

Punktzahl erreichen kann und umgekehrt jedes Individuum (auch der schlechteste Proband) eine Mindestpunktzahl erreichen kann. In unserer Testbatterie erfüllten der „Visual Verbal Learning Test“ und der „Letter Digit Coding Test“ diese Kriterien (GARVEY 1983).

„Zeittests“, wie sie in den meisten der angewendeten Tests (Concept Shift Test, Stroop Color Test) verwendet wurden, bei denen der Proband angehalten wird, so schnell wie möglich eine Aufgabe zu bearbeiten, sind bezüglich Boden- und Deckeneffekten weniger anfällig. Es ist sinnvoll, in zeitabhängigen Tests auch die Fehler als Score zu ermitteln, um zu verhindern, dass Schnelligkeit auf Kosten von Sorgfalt erzielt wird. Diese Forderungen wurden in der vorliegenden Testbatterie erfüllt.

4.3.1.10 Statistische Auswertung – Definition POCD

Ein weiteres Problem neuropsychologischer Tests besteht in den unterschiedlichen statistischen „Regeln“ bzw. Definitionen zur Erhebung der POCD Inzidenz. Insbesondere diese Unterschiede in der Definition sind mitverantwortlich für die erhebliche Spannbreite der berichteten Inzidenz von POCD, die je nach Definition zwischen 15% und 66% variieren kann (MAHANNA 1996). Diese Variabilität zeigte sich nach Anwendung dieser „Regeln“ analog auch an gesunden Probanden, (RASMUSSEN 2001, RASMUSSEN 2004).

Die gängigsten „Regeln“ zur Erfassung einer POCD nach koronararteriellen Bypassoperationen beruhen auf der „20%-Verschlechterung“ und der „einfachen Standardabweichung in zwei oder mehr Aufgaben“ (1 SD Regel)“. Eine Übersicht wird von Rasmussen gegeben (RASMUSSEN 2001). Diese Regeln klassifizieren eine Veränderung, wenn die kognitiven Testergebnisse einen definierten „Cut-Off-Punkt“ überschreiten (LEWIS 2006). Der Nachteil dieser „Regeln“ besteht darin, dass praktisch nie eine Sensitivität oder Spezifität von 100% erreicht wird. Die „20% Regel“ detektierte die ausgedehnteste Inzidenz von Störungen in der untersuchten Patientenpopulation, zeigte aber auch die häufigste Inzidenz falsch positiver Klassifikationen innerhalb der Kontrollgruppe. Die „1 SD Abweichungs-Regel“ detektierte in der oben angesprochenen Vergleichsstudie von Lewis die niedrigste Inzidenz an POCD, detektierte dagegen eine ausgedehnte Inzidenz an Störungen in der Kontrollgruppe.

Die Ermittlung der POCD-Häufigkeit in der vorliegenden Untersuchung erfolgte nach der I-RCI Regel“ (International - Reliable Change Index) und beruht auf der ISPOCD-Gruppe, die das Ziel hatte, eine angemessenere „Regel“ zu etablieren, die auch testimmanente Lerneffekte berücksichtigt, welche bei wiederholten Testanwendung auftreten. Im Vergleich zu den anderen beiden „Regeln“ konnte im direkten Vergleich (LEWIS 2006) eine höhere Sensitivität und Spezifität festgestellt werden und Abildstrom spricht von einer höheren Restriktivität, was die Definition der POCD mit dieser Regel betrifft (ABILDSTROM 2000).

Von der ISPOCD Gruppe wurde für nicht-kardiochirurgische Patienten eine POCD Inzidenz von 6,2-25,8% ermittelt (CANET 2003, MOLLER 1998). Für kardiochirurgische Patienten wurde eine POCD Inzidenz zum Verlegungszeitpunkt von 26,7-46,7% und nach 3 Monaten postoperativ von 6,7-20% klassifiziert (ABILDSTROM 2002, RASMUSSEN 2002, RASMUSSEN 1999). Johnson erfasste mit der gleichen Testbatterie nach nichtkardialer Chirurgie an einem Patientenkollektiv zwischen 40 und 60 Jahren eine POCD-Inzidenz von 29% nach 7 Tagen und von 6,2% nach 3 Monaten. In der Kontrollgruppe lag die Prävalenz einer POCD in der Untersuchung bei 4% bzw. bei 4,1%. (JOHNSON 2002). Unter Verwendung der gleichen Testbatterie wird von Canet (bei Patienten über 60 Jahre nach kleineren chirurgischen Interventionen) eine POCD Inzidenz von 6,8% angegeben, die nach 3 Monaten auf 6,6% sank (CANET 2003).

Da die Inzidenz einer kognitiven Verschlechterung, in Abhängigkeit von der angewendeten „Regel“, einer großen Variation unterliegt, sind POCD Inzidenzen zwischen Untersuchungen, die als Zielparameter kognitive Dysfunktionen bestimmen, immer nur kritisch miteinander zu vergleichen (BLUMENTHAL 1995).

4.3.1.11 Cut-Off-Wert

Das Überschreiten eines errechneten Cutt-Off-Wertes, welcher dem 97,5% Perzentil für den Z-Wert der Kontrollgruppe entspricht, kann als eine schwere und unerwartete Verschlechterung im Vergleich zur Normalpopulation interpretiert werden und zeigt eine Verschlechterung der kognitiven Funktion an (RASMUSSEN 2001).

In unserer Untersuchung betrug dieser Wert für den Zeitpunkt T1 6,23 und für den Zeitpunkt T2 6,97 (vgl. Kap. 2.3.2.).

Die Anwendung des Cut-Off-Wertes von 2, wofür anhand der Ergebnisse aus den entsprechenden Studien mit großen Fallzahlen gute Gründe bestehen, führt konsekutiv in der vorliegenden Untersuchung zu einer hohen Inzidenz an kognitiven Dysfunktionen sowohl in den Patientengruppen, aber vor allem in der Kontrollgruppe. Diese Diskrepanz steht besonders für die Kontrollgruppe im Widerspruch zu den Angaben der Literatur. Dieser Widerspruch kann damit erklärt werden, dass es sich weniger um eine niedrige Spezifität der Testbatterie handelt, als um eine hohe Variabilität. Von Bedeutung mögen auch die relativ niedrigen Fallzahlen in der vorliegenden Untersuchung sein. Eine Veröffentlichung von Rasmussen im Jahr 2004 deutet besonders auf dieses Problem hin (RASMUSSEN 2004). In dieser Studie gehen die Autoren trotz der hohen Fallzahlen in der Kontrollgruppe von einer Proportion an falsch positiven POCD-Ergebnissen von 2,4-4,1% aus, die in der Variabilität begründet liegen soll. Diese Betrachtung führte dazu, dass die Untersuchung zur „POCD Inzidenz für kleinere chirurgische Eingriffe an älteren Patienten“ (CANET 2003) in ihrer Aussage revidiert wurde. Die dort angegebene POCD-Inzidenz von 6,8% nach einer Woche und nach 3 Monaten von 6,6% wurde aufgrund der statistischen Überarbeitung retrospektiv als Produkt einer zufälligen Variabilität begründet.

In dieser Arbeit wird ebenfalls auf die Problematik der Beurteilung der Konsistenz zwischen zwei Testzeitpunkten hingewiesen. Es ist zu beachten, dass die Konsistenzannahme zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten nicht zu der fehlerhaften Annahme führen darf, dass eine kognitive Dysfunktion während der ersten Feststellung nicht unbedingt in den nachfolgenden Untersuchungen innerhalb der Häufigkeitsangaben persistieren muss. Tatsächlich erfüllen nämlich an den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten mitunter unterschiedliche Personen die Kriterien (RASMUSSEN 2004). In der vorliegenden Untersuchung liegt die Konsistenz von POCD in der Piracetamgruppe über den Werten der Placebogruppe (12% vs. 0%). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,23$).

4.3.1.12 Interpretation von Testergebnissen

Zu berücksichtigen ist, dass nach Feststellung signifikanter Unterschiede in neuropsychologischen Tests im Rahmen von POCD Untersuchungen diese nicht direkt mit einer klinischen Relevanz verbunden sein müssen (RASMUSSEN 2001). Shaw konnte in einer Untersuchung nach CABS Operationen zeigen, dass weniger

als 30% der Patienten, an denen mittels neuropsychologischer Tests eine POCD festgestellt wurde, subjektiv Symptome angaben. Anzumerken ist, dass in dieser Untersuchung das diagnostische Kriterium „1 SD Regel“ angewandt wurde. Ein Teil der Patienten mag demzufolge aufgrund zufälliger Variation fälschlicherweise identifiziert worden sein (SHAW 1987).

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei keinem der nachuntersuchbaren Patienten eine Einschränkung im täglichen Leben (Einkaufen, Hausarbeit, Zubereiten von Mahlzeiten, Gehen, Geldangelegenheiten regeln, Gesundheitsangelegenheiten regeln, Benutzung des Telefons) festgestellt werden. Nur zwei Patienten (einer aus der Placebo-, einer aus der Piracetamgruppe) berichteten, dass sie sich subjektiv in ihren kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt fühlten. Der eine Patient gab bei der Untersuchung eine Woche nach dem Eingriff an, unter Konzentrations-schwierigkeiten zu leiden. Der andere Patient, bei dem es aufgrund wiederholter Induktionen und mehrfacher externer Rescueschocks zu einer überdurchschnittlich langen kumulativen Ischämiezeit gekommen war, konnte zwei Tage nach der Operation nicht den zeitlichen Abstand zur Operation einordnen („Ich könnte nicht sagen, wie lange die Operation her ist, es können Tage gewesen sein, aber auch Wochen“). Die kumulative Hypotensionsdauer unter 50 mmHg betrug in seinem Fall 226 Sekunden (zum Vergleich die durchschnittliche Hypotensionsdauer: $76,8 \pm 80,344$; Min.: 15 Sek; Max.: 515 Sek). Trotzdem zeigten sich bei diesem Patienten weder Auffälligkeiten im Lerntest (VLT), als sensibelstem Parameter zur Erfassung kognitiver Störungen, noch lagen seine Z-Werte in einem Bereich, der POCD klassifiziert.

4.3.2 Inzidenz POCD Übersicht

Postoperative kognitive Störungen sind bereits seit 1955 Gegenstand medizinischer Untersuchungen (BEDFORD 1955). Viele der Studien zur Feststellung von POCD stammen aus der Herz-Thoraxchirurgie, da einerseits nach Eingriffen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation und andererseits aufgrund des Patientenkollektivs mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil die Inzidenz und das Ausmaß von POCD eine bedeutende Rolle spielt (NASH 2006). Trotz oder gerade wegen zahlreicher Untersuchungen war deren Vergleichbarkeit lange durch eine mangelnde Standardisierung, fehlende Kontrollgruppen, Einschluss von Patienten mit Vorerkrankungen, verschiedene Medikationen und zum Teil geringen Fallzahlen

erschwert. In vielen Studien wurde zwar das Auftreten von POCD festgestellt, aber eine Quantifizierung erfolgte oft nur auf der Ebene einzelner Testergebnisse. Gleichzeitig wurde eine Vielzahl von Tests eingesetzt, allerdings ohne dass damit die Validität der Ergebnisse erhöht werden konnte. Das Volumen der eingesetzten Tests reflektierte eher die Schwierigkeit einen einheitlichen internationalen Konsens in der Form der Evaluation und Bewertung von POCD zu finden. Einen Überblick über die Vielzahl der eingesetzten Tests (n=39) zeigt Dodds (DODDS 1998).

Die ISPOCD Studie stellt in dieser Entwicklung einen wesentlichen Fortschritt dar, indem sie eine Basis internationaler Vergleichbarkeit für Untersuchungen zur POCD zu schaffen und Inzidenzen auf der Basis geeigneter reliabler Messmethoden für große selektierte Patientengruppen anzugeben versuchte. Die vorliegende Testbatterie der ISPOCD Studie ist das Ergebnis einer Arbeitsgruppe von Experten aus Maastricht und Manchester, welche die 5 vorliegenden Tests auswählte. Die Durchführung an den einzelnen Testzeitpunkten beansprucht eine Gesamtdauer von etwa 30 Minuten.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die vorliegend ermittelten Ergebnisse im Vergleich zu POCD Inzidenzen bei anderen, unterschiedlich chirurgisch invasiven Eingriffe aus der gegenwärtigen Literatur.

Tabelle 9: POCD Inzidenzen

	n	Alter	Eingriff	POCD Inzidenz	Zeit	Tests	Regel
Savageau 1982	227	54,5	76% CABS 13% Klappen- ersatz 11% Komb.	30% (1 T.*) 11-17% (4 T.*) altersabhängige Verschlechterung	9.d.	TMT-A, TMT-B VRF I&II - WMS	1 SD Regel
Savageau 1982	245	54,7	75% CABS 14% Klappen- ersatz 11% Komb.	17% (1 T.*) 6% (2 T.*) 1% (3 T.*) 0% (4 T.*)	6 Mo.	TMT-A, TMT-B VRF II - WMS LMF-WMS	1 SD Regel
Shaw 1987	312	53,4	CABS	79% (mind. 1 T.*) 55% (1-2 T.*) 19% (3-4 T.*) 4,7% (≥5 T.*)	7. d.	10 Tests aus WMS und WAIS	1 SD Regel
	50	57,4	große gefäß- chirurgische Eingriffe	2,5% (mind. 1 T.*) 31% (1-2 T.*) 0% (3-4 T.*) 0% (≥5 T.*)	7. d.		
Browne 1999	120	k.A.	Bypass Chirurgie CABS	28% 19% 58% 37% 15% 8% 31% 25%	5. d. 3 Mo. 5. d. 3 Mo. 5. d. 3 Mo. 5. d. 3 Mo.	RAVLT RAVLT TMT-A TMT-A	1 SD Regel 20% Regel 1 SD Regel 20% Regel
Newmann 2001	261	60	CABS	53% 36% 24% 42%	7.d. 6 Wo. 6 Mo. 5 J.	DSyS-WMS BVRS RSSMT DSS-WMS TMT-B	1 SD in einer der vier Domänen**
Silbert 2006	326	67,9	CABS	13,7 - 23,6% 12,4 - 13,4% 12,8 - 15,1% 63,8 - 63,3% 18,6 - 26,8% 26,4 - 24,1%	7.d. 3 Mo. 12 Mo. 7.d. 3 Mo. 12 Mo.	CERAD-AVLT DSyS-WMS TMT-A/ B COW SFT MDT/ GP	1 SD Regel 20% Regel

	n	Alter	Eingriff	POCD Inzidenz	Zeit	Tests	Regel
Biedler 1999	1011	> 60		25,80%	7. d.	ISPOCD -	ISPOCD -
dt. Veröff. der ISPOCD 1 Studie Moller 1998	7 d. 947 99 d.		große nicht Kardiochir. oder neuro- chirurgische Eingriffe	9,90% 3,40% 2,80% Risikofaktoren: Lebensalter, Anästhesiedauer, nied. Schulbildung	99. d. 7. d. 99. d.	Testbatterie	Kriterium ***
Abildstrom 2000	336	> 60	Follow-Up der ISPOCD - Studie nach 1-2 Jahren	10,40%	1-2 J.	ISPOCD - Testbatterie	ISPOCD - Kriterium ***
	47 (Kontr.)		(19% Absager)	10,60%	1-2 J.		
Heyer 2002	80 25	>60 > 60	CEA (Carot.) LSS (lumbal.)	28% CEA 4% LSS 23% CEA (Konsistenz 7%) 0% LSS	1. d. 30.d.	COW RAVLT TMT-A	2 SD Regel Z-Score
Johnson 2002	508 463 422	40-60	große nicht Kardiochir. oder neuro- chirurgische Eingriffe	19,20% 6,20% 4,00% 4,10%	7.d. 3 Mo. 7.d. 3 Mo.	ISPOCD - Testbatterie	ISPOCD - Kriterium ***
Rasmussen 2003	428 217 GA 211 RA	> 60	große nicht Kardiochir. oder neuro- chirurgische Eingriffe	 21,20% 13,10% 12,70% 14,30%	 7.d. 3 Mo. 7.d. 3 Mo.	ISPOCD - Testbatterie	ISPOCD - Kriterium ***

	n	Alter	Eingriff	POCD Inzidenz	Zeit	Tests	Regel
Canet 2003	372 (ges.) 173 (amb.) 199 (stat.)	> 60	Kleinere Chirurgie	6,8% 7.Tag 6,6% 3 Monate Risikofaktoren: Alter > 70 Jahre Stat. > amb.	7. d. 3 Mo.	ISPOCD - Testbatterie	ISPOCD - Kriterium ***
Rasmussen 2005	187	> 60	große nicht Kardiochir. oder neuro- chirurgische Eingriffe	18,8% 15,2%	7.d. 3 Mo.	ISPOCD - Testbatterie	ISPOCD - Kriterium ***
Murkin 1997	14	50,1	AICD	10 von 14 71%	5. d.	VLST-WMS PSST-WAIS CT-WMS MDT/ GP	1 SD Regel Kriterium: mind. 1 von 4 Tests
Piracetam Studie 2007	56 28 23 28 25	61± 9	AICD EF 45,6% Placebo Piracetam	 11% 9% 14% 12%	 6. d. 3 Mo. 6. d. 3 Mo.	ISPOCD - Testbatterie	ISPOCD - Kriterium ***

* Abweichung(en) in Tests

** Orientation/ Aufmerksamkeit und Konzentration und psychomotorische
Geschwindigkeit/ visuelles Gedächtnis/ verbales Gedächtnis

*** zwei Z-Werte in Einzeltests oder Summen Z-Wert
größer als Cut Off Wert (Z-Score -Analyse (I-RCI))

Abk.:

k.A.	keine Angaben
Komb.	Kombinationseingriffe
CABS	Coronar Arteriel Bypass Surgery
CEA	Carotid Endarterectomy
LSS	Lumbar Spine Surgery
ISPOCD	International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction
GA	General Anaesthesia
RA	Regional Anesthesia
d, Wo., Mo., J.	Tag, Wochen, Monate, Jahre

Abk. der verwendeten Tests:

RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
TMT-A/ B	Trail Making Test A/ B
VLST-WMS	Verbal Learning Subtest of Welsher Memory Scale
PSST-WAIS	Psychomotoric Speed Subtest of Welsher Adult Intell. Skala
CT-WMS	Concentration Test of (WMS)
MDT/ GP	Manuel Dexterity Test/ Grooved Pegboard
VRF I&II - WMS	Visual Reproduction Form I&II of Welsher Memory Scale
LMF-WMS	Logical Memory Form I of Welsher Memory Scale
COW	Controlled Oral Word
GDS	Geriatric Depression Scale
DSyS-WMS	Digit Symbol Subtest
BVRS	Benton Visual Retention Subtest
RSSMT	Randt Short Story memory Test
DSS-WMS	Digit Span Subtest
CERAD-AVLT	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Audio VLT
SFT	Semantic Fluency Test

ISPOCD**Testbatterie:**

MMSE	Mini Mental State Evaluation
VLT	Visual Learning Test
CST	Concep shift Test
SCT	Stroop Colour Test
PPT	Paper pencil Test
LDC	Letter digit coding
FBT	Four boxes Test
CCFIQ	Cattells Culture Fair IQ Test
ZSRDS	Zung Self Rating Depression S.
SCF	Subjective Cognitive Function Questionnaire
IADL	Instrumental Activity of daily living score

4.3.2.1 Einordnung der eigenen Ergebnisse

Die Einordnung der eigenen Ergebnisse in dieser Übersicht wirft folgende Fragen auf: Aus Sicht der chirurgischen Invasivität entspricht der Eingriff einer relativ atraumatischen chirurgischen Intervention. Aufgrund der intraoperativen hämodynamischen Konsequenzen bedingt durch den funktionellen Herzstillstand als Folge des induzierten Kammerflimmerns und der damit assoziierten zerebralen Hypoperfusion nimmt der Eingriff einen eigenen Platz zwischen den Dimensionen „kleiner chirurgischer Eingriff“ und „kardiovaskulärer bzw. Carotiseingriff“ ein. Welche Rolle die Mediatorenfreisetzung einerseits als Folge des Gewebetraumas und andererseits als Folge der Ischämie-Reperfusion im Verhältnis zu großen chirurgischen Eingriffen oder kardiochirurgischen Eingriffen spielt, bleibt Spekulation. Aufgrund der klinisch neurologisch unauffälligen Veränderungen nach heutigen AICD Eingriffen scheinen diese eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

Aus Sicht des Patientenalters handelt es sich um eine Population, die sich an der Schwelle zu einer Altersgrenze befindet, für die in der Literatur aufgrund des Alters ein erhöhtes Risiko postoperativ eine POCD zu entwickeln angegeben wird. Gleichzeitig handelt es sich um ein Patientenkollektiv mit einer großen Zahl kardiovaskulärer Risikofaktoren, das per se bedingt durch seine Grunderkrankung eingeschränkt kognitiv leistungsfähig sein kann. Somit sind die vorliegend untersuchten Patienten durchaus vergleichbar mit POCD-Hochrisikopatienten (z.B. Patienten mit koronarchirurgischen Eingriffen).

Die POCD-Inzidenzen, die sich aus der Anwendung des Cut-Off-Wertes von 1,96 der ISPOCD Untersuchungen auf unser Patientenkollektiv ergeben, überschätzen mit Sicherheit die tatsächliche POCD-Häufigkeit und ergeben mit Rücksicht auf die unwahrscheinlich hohen Inzidenzen innerhalb der Kontrollgruppe eine verzerrte Verteilung wieder. Unter Anwendung des Cut-Off-Wertes, errechnet aus dem eigenen Kontrollkollektiv, ergibt sich eine POCD-Inzidenz, die dem Toleranzbereich der testassoziierten Variabilität in der Literatur entspricht. Die POCD-Inzidenzen liegen über denen, die für kleinere Eingriffe in der Literatur angegeben wurden und unterhalb der POCD-Inzidenzen nach größeren nicht-kardiochirurgischen Interventionen. Sie liegen damit deutlich unterhalb der für kardiochirurgische Eingriffe angegebenen Werte. Die gefundene Inzidenz liegt auch weit unterhalb den von Murkin festgestellten Werten. Murkin untersuchte 14 Patienten im Alter von $50,1 \pm 13,6$ Jahren einen Tag vor der AICD Implantation und am 5. postoperativen Tag. Die

Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung (KHK) lag in Murkins Untersuchung bei 67% (62,5%) und die durchschnittliche Ejektionsfraktion betrug $38,3 \pm 15,7\%$ ($45,6 \pm 20,4\%$) (die Angaben in Klammern entsprechen den eigenen Durchschnittswerten mit Standardabweichung). Gemessen wurde die Zeit des Flimmerbeginns bis zu einer Restitution des MAP > 50 mmHg. Es wurden insgesamt 12 ± 6 Flimmerepisoden induziert. Die durchschnittliche kumulative Hypotensionsdauer lag bei 104 ± 40 Sekunden. ($76,8 \pm 80,3$ Sekunden, Max. 515, Min. 15 Sekunden). Bei 10/14 Patienten war eine kognitive Dysfunktion feststellbar (MURKIN 1997).

4.3.2.2 Klinisch Bedeutung der Einstufung

Aufgrund dieses Versuches der Eingruppierung und ihres morbiditätsbedingten Risikoprofils stellen Patienten, an denen AICDs implantiert bzw. das Aggregat gewechselt wird, eine Patientengruppe dar, für die reduzierte zerebrale Kompensationsmechanismen sowohl seitens der Vorerkrankungen als auch seitens ihrer Altersstruktur angenommen werden müssen.

Patienten, die sich einem AICD-Eingriff unterziehen, ähneln demographisch denen, die sich einer koronaren Bypassoperation (CABS) unterziehen. Eine Gruppe also, in der für mehr als 60% der Patienten, eine beginnende oder bestehende zerebrovaskuläre Erkrankung als Begleitphänomen angenommen wird (HERTZER 1984). Für Patienten, an denen koronararteriell-chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden, wird in der Literatur eine unterschwellige neuropsychologische Dysfunktion von 48%-79% angegeben (MURKIN 1995, SHAW 1987).

Somit sind diese Patienten einerseits gefährdet, kurzfristig sehr rasch kognitiv dekompensieren zu können und haben andererseits das Risiko, auch langfristig durch den Eingriff im Sinne eines „biologic life events“ häufiger und ausgeprägter kognitive Verschlechterungen zu entwickeln, als hiervon nicht Betroffene. Zudem ist davon auszugehen, dass in dieser Gruppe bereits frühere „biologic life events“ stattgefunden haben. Denn viele AICD Träger haben a) bereits den Einbau eines Aggregates bzw. einen Aggregatwechsel als Operation mindestens einmal hinter sich und b) sind sie oft Überlebende einer in der Regel außerklinischen Reanimationssituation mit nachfolgender intensivmedizinischer Behandlung (54%). Zusätzliche Hinweise, dass es sich hierbei um eine Gruppe handelt, die auch auf längere Sicht besonders POCD gefährdet sein kann, ergeben sich daraus, dass nach 3 Monaten die POCD Inzidenz noch relativ hoch ist und etwa der von

Patientengruppen mit einem Alter über 60 Jahren zum Zeitpunkt 3 Monate nach großen chirurgischen Eingriffen entspricht. Auch im Verhältnis zur Erholungsdynamik nach kleineren chirurgischen Eingriffen (vgl. lumbospinale Chirurgie (LSS), bzw. kleinere chirurgische Eingriffe) weisen sie nach 3 Monaten höhere POCD Inzidenzen als ihre Altersgenossen auf. Vor diesem Hintergrund stellt die untersuchte Patientengruppe ein gefährdetes Kollektiv dar, für welches es sinnvoll wäre, ein Präventionskonzept zur Senkung der Inzidenz und Ausprägung von POCD anzuwenden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund zu sehen, dass, abgesehen von den invalidisierenden Folgen für den einzelnen Patienten und der damit verbundenen Belastung seines sozialen Umfeldes, höhergradige, POCD-bedingte Einschränkungen bis hin zum Delir auch eine wesentliche sozio-ökonomische Mehrbelastung bedeuten (RIZZO 2001).

4.4 Piracetam

Die vorliegende Untersuchung untersuchte mit der Anwendung von Piracetam ein Konzept, mit dem in dieser Patientengruppe die POCD Inzidenz möglicherweise gesenkt werden kann. Obwohl der detaillierte Wirkmechanismus von Piracetam genauso wenig bekannt ist, wie die Pathomechanismen für kognitive Dysfunktionen, legt der erfolgreiche Einsatz dieser Substanz zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, wie in zahlreichen Untersuchungen festgestellt wurde (SALETU 1995, SCHAFFLER 1988, LAGERGREN 1974), diesen Versuch nahe. Neben Einflüssen auf Transmittersysteme, wie bereits oben erwähnt, wird für Piracetam auch ein (mikro-) zirkulationssteigernder Effekt aufgrund der reduzierten Thrombozytenaktivität, einer verbesserten Erythrozytenverformbarkeit und einer reduzierten Adhäsionsfähigkeit beschädigter Erythrozyten an die Gefäßwand beschrieben (VERNON 1991, WINNICKA 2005).

4.5 POCD

Im Kapitel „Klinische Bedeutung der Einstufung“ wurde festgestellt, dass es sinnvoll ist, ein Präventionskonzept zur Vermeidung einer POCD in dieser Altersgruppe im perioperativ Rahmen von AICD-Interventionen zu etablieren.

An Pathomechanismen wurde bereits darauf hingewiesen, dass zentrale cholinerge Neurotransmittersysteme bei Imbalancen bzw. Acetylcholinmangelzuständen kognitive Störungen induzieren können. Es konnte zwar bisher nicht einheitlich

nachgewiesen werden, dass allgemeine Hypoxie oder Hypotension bei Menschen hauptverantwortlich dafür sind, ein Acetylcholin-Ungleichgewicht auszulösen und damit kognitive Dysfunktionen zu induzieren, es gibt jedoch tierexperimentelle Hinweise, dass dies ein möglicher kausaler Pathomechanismus sein könnte. Am Menschen wirkten sich zudem procholinerge Medikamente positiv auf die Symptome eines Delirs aus (LEENTJENS 2005, WENGEL 1998).

Neben dem zentralen cholinergen Neurotransmittersystem werden auch noch andere Neurotransmittersysteme als zumindest mitverantwortlich für kognitive Dysfunktionen diskutiert, wie zum Beispiel das katecholaminerge System mit Dopamin, Serotonin oder Noradrenalin als Neurotransmitter (BROZOZKI 1979, SAVITZ 2006, CHUDASAMA 2006). Auch diese könnten Ansatzpunkte für Piracetameffekte bedeuten.

4.5.1 Bewertung der Wirkung von Piracetam

Ein Vorteil für die Piracetamgruppe gegenüber der Placebogruppe ließ sich weder in den einzelnen Tests noch in der POCD Inzidenz insgesamt (als Zusammenfassung aller Tests) erfassen. (T1: Piracetam besser: 3 von 6 Tests (einmal signifikant besser, einmal signifikant schlechter), T2: Piracetam besser: 1 von 3 Tests (einmal signifikant schlechter). Wie von Dodds (DODDS 1998) beschrieben, sind Gedächtnistests am sensitivsten zur Detektion früher und später postoperativer kognitiver Dysfunktionen. In unserer Untersuchung konnte diese Beobachtung im Visual Learning Test (VLT) bestätigt werden. Die Prozentsätze in Klammern geben die Ergebnisse der Follow-Up Untersuchung nach 3 Monaten an. Die größten Abweichungen zeigten sich eine Woche nach Operation mit 12,4% (3,8%) Abnahme in der Placebogruppe und mit 18,3% (10,8%) Abnahme in der Piracetamgruppe.

Die definitionsgemäßen Inzidenzen von postoperativen kognitiven Dysfunktionen, als Ausdruck der Zusammenfassung aller Z-Werte der Testergebnisse, unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen. Somit konnte in dieser Untersuchung kein signifikanter Vorteil für die mit Piracetam behandelten Patienten festgestellt werden. Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen wurde in zwei anderen aktuellen Untersuchungen, in denen Piracetam ebenfalls unter protektivem Aspekt eingesetzt wurde, kurzfristig und mittelfristig die POCD-Inzidenz nach koronararteriellen Bypassoperationen signifikant verbessert (SZALMA 2006, UEBELHACK 2003).

Welche Komponente der Piracetamaktivität nach der Studie von Szalma und dem Artikel von Gallinat, im Gegensatz zu der hier vorliegenden Untersuchung, einen positiven Effekt auf die postoperative kognitive Dysfunktion ausgelöst hat bzw. aufgrund welcher Komponente in unserer Untersuchung kein Effekt nachzuweisen war, ist unklar. Die wesentlichen Differenzen zu unserer Untersuchung liegen in den verwendeten Dosierungen von Piracetam. Während wir uns an den in den meisten anderen Arbeitsgruppen genannten Dosierungen orientiert haben (z.B. GALLINAT 1999 mit 2,4-3,6 g Piracetam p.o. am präoperativen Tag, 10-24 g intraoperativ i.v. und in den folgenden Tagen 2,4-9 g p.o.), lagen die Dosierungen bei Szalma und Übelhack deutlich höher. In der Arbeit von Szalma wurde Piracetam über einen längeren Zeitraum gegeben (am präoperativen Tag 150 mg/kg Piracetam i.v. bis max. 12g, 75 mg/kg Piracetam i.v. vor und während des Eingriffs, gefolgt von 150 mg/kg Piracetam auf zwei postoperative Äquivalentdosen aufgeteilt bis max. 24 g, in den 6 postoperativen Tage nach dem Eingriff täglich 150 mg/kg Piracetam i.v. auf drei Einzeldosen aufgeteilt bis max. 12 g/ Tag und für weitere 6 Wochen 12 g in 3 Einzeldosen p.o.).

In wieweit die positiven Piracetameffekte auf die kognitive Funktion, die in den Untersuchungen von Uebelhack und Szalma nach koronararterieller Bypasschirurgie beschrieben wurden, über eine Verbesserung der Mikrozirkulation erklärbar sind, ist fraglich. Deren Patientengut unterscheidet sich in dieser Hinsicht von dem der vorliegenden Untersuchung. Da unter anderem Mikroembolisationen neben einem SIRS für die kognitive Dysfunktion nach solchen koronararteriellen Eingriffen verantwortlich gemacht werden, wäre es möglich, dass Piracetameffekte nach Operationen ohne größere zerebrale Mikrozirkulationsstörungen (wie vorliegend) entsprechend ausbleiben. Denkbar wäre ein solches Erklärungsmodell aufgrund der Hinweise, dass für das mikrozirkulationssteigernde Pharmakon Pentoxifyllin ebenfalls ein günstiger Effekt auf die kognitive Funktion nach koronararteriellen Bypassoperationen (CABS) unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) beschrieben wurde (BAHLMANN 2006).

4.6 Alternative protektive Substanzen

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Substanzen und Maßnahmen auf mögliche neuroprotektive Effekte hin untersucht. Im Bereich der Herzchirurgie haben sich Hoffnungen durch Substanzen wie GM₁ Ganglioside, Remacemide, Pexelizumab und S(+)-Ketamin nicht erfüllt. Für heparinbeschichtete Schlauchsysteme oder Piracetam wurde ein Effekt nachgewiesen (UEBELHACK 2003). Auch Lidocain (WANG 2002) und kürzlich erst Pentoxifyllin (BAHLMANN 2006) wurden im Hinblick auf mögliche neuroprotektive Wirkungen untersucht. Unter Anwendung des „1 SD Abweichung“-Kriteriums zur Auswertung einer neuropsychologischen Testbatterie konnte Wang für die Lidocaingruppe eine signifikante POCD Reduktion von 40% auf 18% gegenüber Placebo nach CABS feststellen. Nach Einsatz von Pentoxifyllin versus Placebo konnte Bahlmann 48 h nach CABS in der Verumgruppe sowohl eine signifikant kürzere Bearbeitungszeit im Zahlenverbindungstest, als auch in der emotionalen Befindlichkeit eine niedrigere postoperative Ängstlichkeit und eine niedrigere Depressivität ermitteln.

Aufgrund der aktuellen Datenlage gibt es derzeit jedoch keine ausreichende Evidenz, eine der genannten Substanzen zur Neuroprotektion in der routinemäßigen Anwendung zu empfehlen (CONLON 2008).

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Patienten, bei denen AICD implantiert bzw. Aggregate oder Sonden gewechselt werden, stellen eine Hochrisikogruppe dar, die in besonderem Maße gefährdet ist, postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) zu entwickeln. Ein neuroprotektives Konzept erscheint für diese Patienten sinnvoll.
2. AICD Eingriffe werden in der Regel gut toleriert. Die Patienten der vorliegenden Untersuchung zeigten nach dem AICD-Eingriff, verglichen mit ihrem präoperativen Status, keine offensichtlich fassbaren, gravierenden neurologischen Verschlechterungen oder eine relevante Einschränkung ihrer Alltagsaktivitäten.
3. Die differenzierte Beurteilung der kognitiven Funktion mittels neuropsychologischer Testverfahren ergab allerdings Hinweise auf unschwellige postoperative kognitive Defizite. Am deutlichsten war diese Verschlechterung in so genannten Lerntests festzustellen.
4. In einer Zusammenfassung aller Testergebnisse nach einem etablierten Standard, der es erlaubt, eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) zu definieren, zeigte sich im Vergleich zu etwa gleichaltrigen bzw. älteren Patienten, die sich einem kleinen chirurgischen Eingriff unterzogen hatten, für AICD Patienten eine höhere POCD Inzidenz. Verglichen mit Patienten, die sich einem größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterzogen hatten, war die Inzidenz niedriger.
5. Die Hypothese, mittels der perioperativen Anwendung von Piracetam die Häufigkeit oder die Ausprägung von POCD reduzieren zu können, konnte vorliegend nicht bestätigt werden.
6. Mögliche Ursache für die fehlende protektive Wirkung könnte die vorliegend verwendete Dosierung von Piracetam sein. In analogen Untersuchungen bei kardiochirurgischen Bypasseingriffen konnte mit einer höheren perioperativen Piracetamgabe POCD reduziert werden. Möglicherweise sind bei den untersuchten AICD-Patienten aber auch die der POCD zu Grunde liegenden Ursachen einer Prophylaxe mit Piracetam nicht zugänglich.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aakerlund LP, Rosenberg J (1994) Postoperative delirium: treatment with supplementary oxygen. *Br.J.Anaesth.* 72:286-290
- 2 Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, and Rasmussen LS (2004) Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 101:855-861
- 3 Abildstrom H, Hogh P, Sperling B, Moller JT, Yndgaard S, and Rasmussen LS (2002) Cerebral blood flow and cognitive dysfunction after coronary surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 73:1174-1178
- 4 Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, and Moller JT (2000) Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 44:1246-1251
- 5 Adams DC, Heyer EJ, Emerson RG, Spotnitz HM, Delphin E, Turner C, and Berman MF (1995) Implantable cardioverter-defibrillator. Evaluation of clinical neurologic outcome and electroencephalographic changes during implantation. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 109:565-573
- 6 Allan SM, Rothwell NJ (2001) Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat.Rev.Neurosci.* 2:734-744
- 7 Antunes ML, Spotnitz HM, Livelli FD Jr. Steinberg JS, and Bigger JT Jr. (1988) Effect of electrophysiological testing on ejection fraction during cardioverter/defibrillator implantation. *Ann.Thorac.Surg.* 45:315-318
- 8 Austin MP, Mitchell P, and Goodwin GM (2001) Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br.J.Psychiatry* 178:200-206
- 9 Bagenholm R, Nilsson UA, and Kjellmer I (1997) Formation of free radicals in hypoxic ischemic brain damage in the neonatal rat assessed by an endogenous spin trap and lipid peroxidation. *Brain Res.* 773:132-138

- 10 Bahlmann L, Weber C, Heinrichs G, Heringlake M, Pöling J, Hartwig D, Hermes D (2006) The effect of pentoxifylline on cognitive dysfunction and mood state after open coronary revascularisation while using the heart-lung machine. *anaesth intensivmed* 47:255-263
- 11 Bartus RT, Dean RL, III, Sherman KA, Friedman E, and Beer B (1981) Profound effects of combining choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. *Neurobiol.Aging* 2:105-111
- 12 Bäuml G (ed) (1994) Farb-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop. In: Brickenkamp R (ed) *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests* 1 ed. , Hogrefe, Göttingen, pp 276-278
- 13 Bedford PD (1955) Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 269:259-263
- 14 Behrens S, Spies C, Neumann U, Ehlers C, Kraemer S, Bruggemann T, and Andresen D (1995) Cerebral ischemia during implantation of automatic defibrillators. *Z.Kardiol.* 84:798-807
- 15 Berga P, Beckett PR, Roberts DJ, Llenas J, and Massingham R (1986) Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypoxia and ischaemia. *Arzneimittelforschung.* 36:1314-1320
- 16 Biedler A, Juckenhofel S, Feisel C, Wilhelm W, and Larsen R (2000) Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanyl-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anaesthesist.* 49:286-290
- 17 Blomberg M, Jensen M, Basun H, Lannfelt L, and Wahlund LO (1996) Increasing cerebrospinal fluid tau levels in a subgroup of Alzheimer patients with apolipoprotein E allele epsilon 4 during 14 months follow-up. *Neurosci.Lett.* 214:163-166
- 18 Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ, White WD, Croughwell ND, and Newman MF (1995) Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 59:1345-1350

- 19 Bottiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, Schmitz B, Motsch J, and Martin E (1997) The cerebral 'no-reflow' phenomenon after cardiac arrest in rats--influence of low-flow reperfusion. *Resuscitation* 34:79-87
- 20 Brand N, Jolles J (1985) Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J.Gen.Psychol.* 112:201-210
- 21 Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS., (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*. Aug 31;205(4409):929-32.
- 22 Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J (2003) Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 47:1204-1210
- 23 Cattell, RB (eds) (1960). *The individual or group culture fair intelligence test* ed. IPAT,Champaign, Illinois
- 24 Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP (1987) Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch.Intern.Med.* 147:1273-1278
- 25 Chleide E, Bruhwylar J, and Mercier M (1991) Enhanced resistance effect of piracetam upon hypoxia-induced impaired retention of fixed-interval responding in rats. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 40:1-6
- 26 Chudasama Y, Robbins TW. (2006) Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol.* Jul;73(1):19-38. Epub 2006 Mar 20.
- 27 Cleeland CS, Nakamura Y, Howland EW, Morgan NR, Edwards KR, and Backonja M (1996) Effects of oral morphine on cold pressor tolerance time and neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology* 15:252-262
- 28 Conlon N, Grocott HP, Mackensen GB. (2008) Neuroprotection during cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Apr;6(4):503-20.

- 29 Coper H, Herrmann WM (1988) Psychostimulants, analeptics, nootropics: an attempt to differentiate and assess drugs designed for the treatment of impaired brain functions. *Pharmacopsychiatry* 21:211-217
- 30 De Vries JW, Visser GH, and Bakker PF (1997) Neuromonitoring in defibrillation threshold testing. A comparison between EEG, near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry. *J.Clin.Monit.* 13:303-307
- 31 Dirnagl U, Iadecola C, and Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 22:391-397
- 32 Dodds C, Allison J (1998) Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br.J.Anaesth.* 81:449-462
- 33 Dorman BH, Conroy JM, Baker JD, III, Kratz JM, and Leman RB (1993) Cerebral monitoring during implantation of automatic internal cardiac defibrillators. *South.Med.J.* 86:533-536
- 34 Dworschak M, Franz M, Czerny M, Gorlitzer M, Blaschek M, Grubhofer G, and Haider, W (2003) Release of neuron-specific enolase and S100 after implantation of cardioverters/defibrillators. *Crit Care Med.* 31:2085-2089
- 35 Eckenhoff JE, Compton JR, Larson A, Davis RM (1964) assessment of cerebral effects of deliberate hypotension by psychological measurements. *Lancet* 171:711-714
- 36 Flicker L, Grimley Evans J (2004) Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1:Art. No.: CD001011.-DOI: 10.1002/14651858.CD001011*
- 37 Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.* 12:189-198
- 38 Folstein M, Folstein S, McHugh P, deutsche Bearb.: Kessler J, Markowitsch H, Denzler P (ed) (1994) Mini-Mental-Status-Test (MMST). In: Brickenkamp, R (ed) *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests* 1 ed. , Hogrefe, Göttingen, pp 1222-1223

- 39 Gallinat J, Moller HJ, and Hegerl U (1999) Piracetam in anesthesia for prevention of postoperative delirium. *Anesthesiol.Intensivmed Notfallmed.Schmerzther.* 34:520-527
- 40 Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, and Blaise G (2005) Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest.* 128:3664-3670
- 41 Garvey JW, Willner A, Wolpowitz A, Caramante L, Rabiner CJ, Weisz D, and Wisoff BG (1983) The effect of arterial filtration during open heart surgery on cerebral function. *Circulation* 68:II125-II128
- 42 Gibson GE, Duffy TE (1981) Impaired synthesis of acetylcholine by mild hypoxic hypoxia or nitrous oxide. *J.Neurochem.* 36:28-33
- 43 Gibson GE, Peterson C, and Sansone J (1981) Neurotransmitter and carbohydrate metabolism during aging and mild hypoxia. *Neurobiol.Aging* 2:165-172
- 44 Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, and Duffy TE (1981) Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am.J.Med.* 70:1247-1254
- 45 Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS (1995) Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 110:1302-1311
- 46 Growdon JH, Locascio JJ, Corkin S, Gomez-Isla T, and Hyman BT (1996) Apolipoprotein E genotype does not influence rates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology.* 47:444-448
- 47 Gruvstad M, Kebbon L, Lov BA (1962) Changes in mental functions after induced hypotension. *Acta Psychiatr.Scand.Suppl.* 163:1-112.:1-112
- 48 Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B, Bucht G, Norberg A, Hansson LI, and Winblad B (1988) Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J.Am.Geriatr.Soc.* 36:525-530

- 49 Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF, III, Graor RA, Dewolfe VG (1984) Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann.Surg.* 199:223-233
- 50 Hopkins RO, Jackson JC (2006) Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest.* 130:869-878
- 51 Hossmann KA (1994) Glutamate-mediated injury in focal cerebral ischemia: the excitotoxin hypothesis revised. *Brain Pathol.* 4:23-36
- 52 Hossmann KA (1999) The hypoxic brain. Insights from ischemia research. *Adv.Exp.Med.Biol.* 474:155-169
- 53 Houx PJ, Jolles J (1993) Age-related decline of psychomotor speed: effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills* 76:195-211
- 54 Houx PJ, Jolles J, and Vreeling FW (1993) Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Exp.Aging Res.* 19:209-224
- 55 Hsiung GY, Sadovnick AD, and Feldman H (2004) Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ.* 171:863-867
- 56 Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, Chung H, Nichols S, Kohout F, and Wallace R (1996) Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Ann.Neurol.* 40:55-66
- 57 Itil T, Fink M (1966) Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J.Nerv.Ment.Dis.* 143:492-507
- 58 Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM (2002) Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96:1351-1357
- 59 Jung W, Andresen D, Block M, Bocker D, Hohnloser SH, Kuck KH, and Sperzel J (2006) Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren. *Clin.Res.Cardiol.* 95:696-708

- 60 Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, and Kromhout D (1996) Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke*. 27:2230-2235
- 61 Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, and Kromhout D (1997) Longitudinal study of the effect of apolipoprotein e4 allele on the association between education and cognitive decline in elderly men. *BMJ*. 314:34-35
- 62 Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, and Pasanen M (2002) The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol.Scand*. 46:30-36
- 63 Koehler M, Rabinowitz T, Hirdes J, Stones M, Carpenter GI, Fries BE, Morris JN (2005) Measuring depression in nursing home residents with the MDS and GDS: an observational psychometric study. *BMC.Geriatr*. 5:1-
- 64 Kojima Y, Narita M (2006) Postoperative outcome among elderly patients after general anesthesia. *Acta Anaesthesiol.Scand*. 50:19-25
- 65 Kupfer P, Lang E, (1992) Erfassung der Gedächtnis- und Konzentrationsleistung nach allgemeinchirurgischen Operationen. *Anästh Intensivmed* 33:354–359
- 66 Lagergren K, Levander S, (1974) A double-blind study on the effects of piracetam upon perceptual and psychomotor performance at varied heart rates in patients treated with artificial pacemakers. *Psychopharmacologia.*; 39: 97 - 104
- 67 Leentjens AF, van der Mast RC (2005) Delirium in elderly people: an update. *Curr.Opin.Psychiatry*. 18:325-330
- 68 Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, and Scott DA (2006) The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand*. 50:50-57
- 69 Linnik MD, Zobrist RH, and Hatfield MD (1993) Evidence supporting a role for programmed cell death in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 24:2002-2008

- 70 Loran DB, Hyde BR, and Zwischenberger JB (2005) Perioperative management of special populations: the geriatric patient. *Surg.Clin.North Am.* 85:1259-66
- 71 Love S (1999) Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol.* 9:119-131
- 72 Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, and Newman MF (1996) Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann.Thorac.Surg.* 61:1342-1347
- 73 McEwen BS, Sapolsky RM (1995) Stress and cognitive function. *Curr.Opin.Neurobiol.* 5:205-216
- 74 McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, and Selnes OA (1997) Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 349:1282-1284
- 75 McNeill E, Gagnon RE, Potts JE, Yeung-Lai-Wah JA, Kerr CR, and Sanatani S (2005) Cerebral oxygenation during defibrillator threshold testing of implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 28:528-533
- 76 Meyer J, Mollhoff T, Seifert T, Brunn J, Rotker J, Block M, and Prien T (1996) Cardiac output is not affected during intraoperative testing of the automatic implantable cardioverter defibrillator. *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* 7:211-216
- 77 Millar K, Asbury AJ, and Murray GD (2001) Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br.J.Anaesth.* 86:63-67
- 78 Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 351:857-861
- 79 Moller JT, Svenesild I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS, Cooper JB (1993) Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *Br.J.Anaesth.* 71:340-347
- 80 Murkin JM, Baird DL, Martzke JS, and Yee R (1997) Cognitive dysfunction after ventricular fibrillation during implantable cardiovertor/defibrillator

- procedures is related to duration of the reperfusion interval. *Anesth.Analg.* 84:1186-1192
- 81 Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, and Wong CJ (1995) A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 110:340-348
- 82 Nash DT, Fillit H (2006) Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment. *Am.J.Cardiol.* 97:1262-1265
- 83 Newcomer JW, Craft S, Hershey T, Askins K, and Bardgett ME (1994) Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *J.Neurosci.* 14:2047-2053
- 84 Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N.Engl.J.Med.* 344:395-402
- 85 Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, Smith LR (1995) Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 81:236-242
- 86 Newman S, Klinger L, Venn G, Smith P, Harrison M, and Treasure T (1989) Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. *J.Psychosom.Res.* 33:227-233
- 87 Nikolova M, Nikolov R, and Milanova D (1984) Anti-hypoxic effect of piracetam and its interaction with prostacyclin. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.* 6:367-371
- 88 O'Donnell BR, Bickler PE (1994) Influence of pH on calcium influx during hypoxia in rat cortical brain slices. *Stroke* 25:171-177
- 89 Parmelee PA, Katz IR (1990) Geriatric depression scale. *J.Am.Geriatr.Soc.* 38:1379-

- 90 Prior FN, Chander P (1982) Air as a vaporizing gas. Cognitive functions in elderly patients undergoing anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 54:1207-1212
- 91 Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, and Moller JT (2002) Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 46:547-551
- 92 Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, and Moller JT (1999) Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol.Scand.* 43:495-500
- 93 Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J (2003) Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 47:260-266
- 94 Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, and Moller JT (2001) The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 45:275-289
- 95 Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J (2005) Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol.Scand.* 49:1225-1231
- 96 Rasmussen LS, Siersma VD (2004) Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 48:1137-1143
- 97 Redlin M (2005) Anaesthesia in patients with pacemaker or cardioverter. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 40:294-297
- 98 Reitan R (1958) Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 8:271-276

- 99 Rizzo JA, Bogardus ST, Jr., Leo-Summers L, Williams CS, Acampora D, and Inouye SK (2001) Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: what is the economic value? *Med.Care* 39:740-752
- 100 Rollason WN, Robertson GS, Cordiner CM, and Hall DJ (1971) A comparison of mental function in relation to hypotensive and normotensive anaesthesia in the elderly. *Br.J.Anaesth.* 43:561-566
- 101 Rosenberg J, Kehlet H (1993) Postoperative mental confusion--association with postoperative hypoxemia. *Surgery.* 114:76-81
- 102 Rosenberg J, Ullstad T, Rasmussen J, Hjerne FP, Poulsen NJ, and Goldman MD (1994) Time course of postoperative hypoxaemia. *Eur.J.Surg.* 160:137-143
- 103 Rossen R, Kabat H, and Anderson J (1943) Acute arrest of cerebral circulation in man. *Archiv Neurol Psychiatry* 50:510-528
- 104 Russell RW (1996) Continuing the search for cholinergic factors in cognitive dysfunction. *Life Sci.* 58:1965-1970
- 105 Saletu B, Hitzemberger G, Grunberger J, Anderer P, Zyhlarz G, Linzmayer L, and Rameis H (1995) Double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic and -dynamic studies with 2 new formulations of piracetam (infusion and sirup) under hypoxia in man. *Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.* 33:249-262
- 106 Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch.Gen.Psychiatry* 57:925-935
- 107 Sara SJ, Lefevre D (1972) Hypoxia-induced amnesia in one-trial learning and pharmacological protection by piracetam. *Psychopharmacologia.* 25:32-40
- 108 Savitz J, Solms M, Ramesar R., (2006) The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav.* Jun; 5(4):311-28.
- 109 Schaffler K, Klausnitzer W (1988) Randomized Placebo-controlled double-blind cross-over study an antihypoxidotic effects ofpiracetam using psychophysiological measures in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.;* 38: 288-291

- 110 Schmidt H, Koch R (1999) Anästhesie bei geriatrischen Patienten. *Anästhesist* 48: 129-137
- 111 Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, and McKhann GM (1999) Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 353:1601-1606
- 112 Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, and Shaw DA (1987) Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*. 18:700-707
- 113 Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, and Shaw DA (1987) Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q.J.Med.* 62:259-268
- 114 Singer I, Edmonds H, Jr. (1994) Changes in cerebral perfusion during third-generation implantable cardioverter defibrillator testing. *Am.Heart J.* 127:1052-1057
- 115 Slooter AJ, van Duijn CM, Bots ML, Ott A, Breteler MB, De VJ, Wehnert A (1998) Apolipoprotein E genotype, atherosclerosis, and cognitive decline: the Rotterdam Study. *J.Neural Transm.Suppl* 53:17-29
- 116 Smith DS, Levy W, Maris M, and Chance B (1990) Reperfusion hyperoxia in brain after circulatory arrest in humans. *Anesthesiology* 73:12-19
- 117 Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, and Schteingart DE (1999) Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol.Psychiatry*. 46:1595-1602
- 118 Stoll G, Jander S, and Schroeter M (1998) Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions. *Prog.Neurobiol.* 56:149-171
- 119 Sundt TM, Michenfelder JD (1972) Focal transient cerebral ischemia in the squirrel monkey. Effect on brain adenosine triphosphate and lactate levels with electrocorticographic and pathologic correlation. *Circ.Res.* 30:703-712

- 120 Szalma I, Kiss A, Kardos L, Horvath G, Nyitrai E, Tordai Z, and Csiba L (2006) Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo. *Ann.Thorac.Surg.* 82:1430-1435
- 121 Thompson GE, Miller RD, Stevens WC, and Murray WR (1978) Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: a study of blood loss and organ function (brain, heart, liver, and kidney). *Anesthesiology* 48:91-96
- 122 Uebelhack R, Vohs K, Zytowski M, Schewe HJ, Koch C, and Konertz W (2003) Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery. *Pharmacopsychiatry.* 36:89-93
- 123 van Marwijk HW, Wallace P, de Bock GH, Hermans J, Kaptein AA, and Mulder JD (1995) Evaluation of the feasibility, reliability and diagnostic value of shortened versions of the geriatric depression scale. *Br.J.Gen.Pract.* 45:195-199
- 124 Van DD, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR (2002) Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 287:1405-1412
- 125 Vernon MW, Sorkin EM (1991) Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging* 1:17-35
- 126 Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, and Chrousos GP (1999) Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin.Endocrinol.(Oxf).* 51:205-215
- 127 Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, Ferris SH, Kurz A, and Winblad B (2002) Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 13:217-224
- 128 Walzer T, Herrmann M, and Wallesch CW (1997) Neuropsychological disorders after coronary bypass surgery. *J.Neurol Neurosurg.Psychiatry* 62:644-648

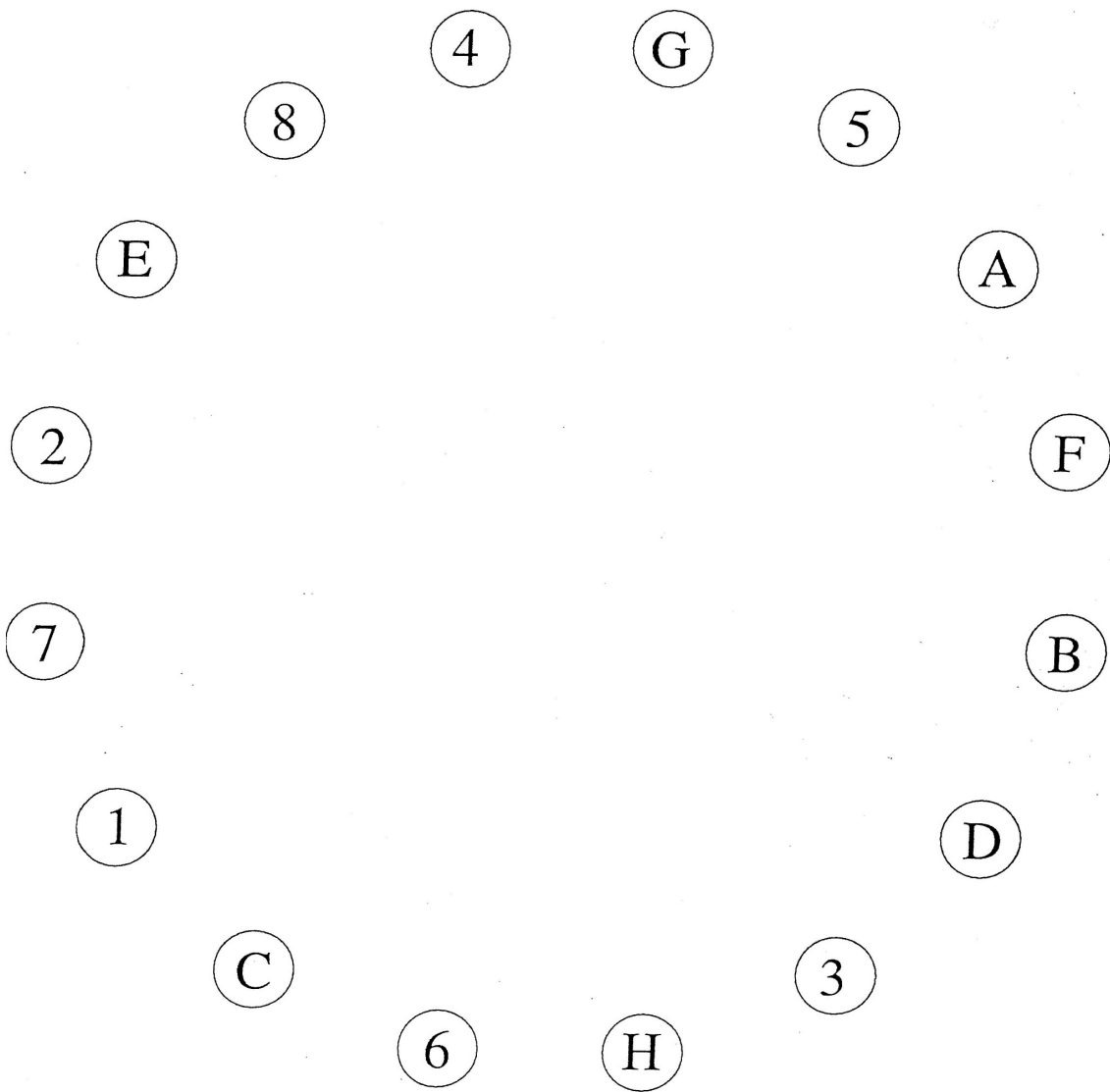
- 129 Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, and Meng M (2002) The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth.Analg.* 95:1134-41, table
- 130 Weigl M, Moritz A, Steinlechner B, Schmatzer I, Mora B, Fakin R, Zimpfer D (2006) Neuronal injury after repeated brief cardiac arrests during internal cardioverter defibrillator implantation is associated with deterioration of cognitive function. *Anesth.Analg.* 103:403-9, table
- 131 Wengel SP, Roccaforte WH, and Burke WJ (1998) Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: implications for future research. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.* 11:159-161
- 132 West JB (1984) Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. *Science.* 223:784-788
- 133 White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA (2000) Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J.Neurol Sci.* 179:1-33
- 134 Winn HR, Rubio R, and Berne RM (1979) Brain adenosine production in the rat during 60 seconds of ischemia. *Circ.Res.* 45:486-492
- 135 Winnicka K, Tomasiak M, Bielawska A., (2005) Piracetam - an old drug with novel properties?. *Acta Pol Pharm.* Sep-Oct;62(5):405-9.
- 136 Won SJ, Kim DY, and Gwag BJ (2002) Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death. *J.Biochem.Mol.Biol.* 35:67-86
- 137 Yamauchi Y et al., (1991) Hippocampal damage following repeated brief hypotensive episodes in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab;* 11:974-8

ANHANG

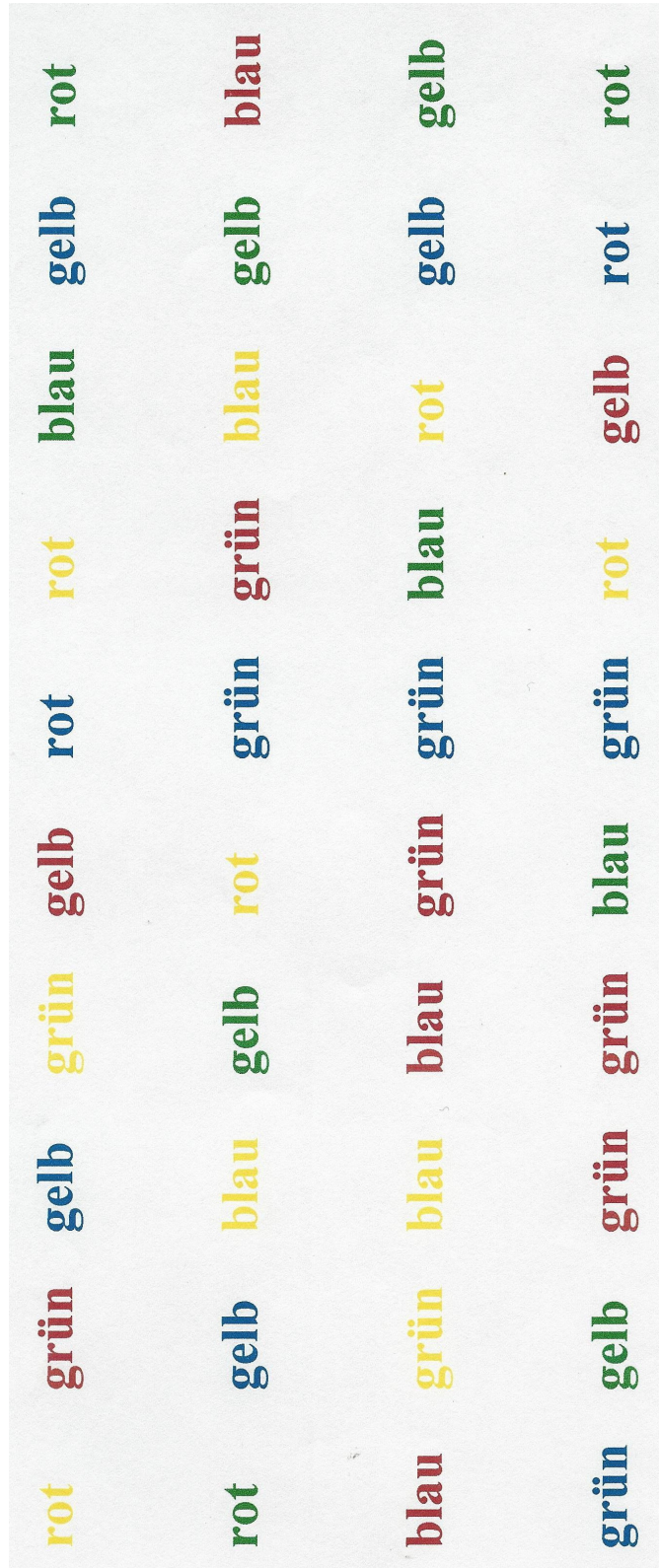
Visual Learning Test

Verbal Learning Test (VLT)					
	trial 1	trial 2	trial 3	delayed trial	
Radio	_____	_____	_____	_____	Radio
Bart	_____	_____	_____	_____	Bart
Zug	_____	_____	_____	_____	Zug
Zitrone	_____	_____	_____	_____	Zitrone
Sonne	_____	_____	_____	_____	Sonne
Pferd	_____	_____	_____	_____	Pferd
Löffel	_____	_____	_____	_____	Löffel
Elephant	_____	_____	_____	_____	Elephant
Lampe	_____	_____	_____	_____	Lampe
Schlüssel	_____	_____	_____	_____	Schlüssel
Hut	_____	_____	_____	_____	Hut
Kaktus	_____	_____	_____	_____	Kaktus
Buch	_____	_____	_____	_____	Buch
Milch	_____	_____	_____	_____	Milch
Haus	_____	_____	_____	_____	Haus
					Tr.1 #corr.:
					Tr.2 #corr.:
					Tr.3 #corr.:
					Del.Rec. #corr.:
					Tr.1 errors:
					Tr.2 errors:
					Tr.3 errors:
					Del.Rec. errors:

Concept Shift Test



Stroop Colour Test



Letter Digit Coding

T	P	C	V	G	J	D	B	W
1	2	3	4	5	6	7	8	9

T	W	C	G	J	V	B	D	P	V	P	T	D	C	B

P	D	V	B	T	D	P	W	B	J	D	T	C	V	G

J	P	W	C	B	V	J	D	P	C	G	W	T	B	V

T	G	V	B	P	W	C	V	D	J	W	J	G	D	C

G	T	J	C	W	C	G	D	J	P	B	V	T	C	B

Mini Mental State Evaluation

Item 1 - 6

MINI-MENTAL STATE EXAMINATION

Fett gedruckte Instruktionen werden dem Patienten/der Patientin von der Krankenschwester vorgelesen.

ORIENTIEREN

1. Punkte (___/5) **Welches Datum haben wir?**
Fragen Sie besonders nach den Teilen, die ausgelassen werden:
Jahr/Jahreszeit/Datum/Tag/Monat
2. Punkte (___/5) **Wo sind wir im Moment?**
Fragen Sie nach dem Land/dem Bundesland/der Stadt/dem Krankenhaus/dem Stockwerk oder der Station oder dem Zimmer

ERFASSEN

3. Punkte (___/3)
Durchgänge = ____
**Ich werde Ihnen jetzt drei Wörter vorlesen. Wenn ich fertig bin, wiederholen Sie sie bitte:
BUCH - PFLANZE - FISCH.**
Wenn der Patient/die Patientin nicht in der Lage ist, alle drei Wörter wiederzugeben, dann wiederholen Sie sie und fragen nochmals, bis alle drei erfolgreich wiederholt worden sind. Notieren Sie die Anzahl der Durchgänge.

AUFMERKSAMKEIT UND RECHENFÄHIGKEIT

- 4a. Punkte (___/5)
Bitte fangen Sie bei der Zahl 100 an und zählen Sie in Siebener-Schritten rückwärts.
Beenden Sie diese Aufgabe bei 65 (100, 93, 86, 79, 72, 65).
Wenn der Patient/die Patientin diese Aufgabe nicht ausführen kann, machen Sie bei Aufgabe 4b weiter.
- 4b. Punkte (___/5)
Bitte buchstabieren Sie das Wort WURST rückwärts.
Für jeden Buchstaben, der in der richtigen Reihenfolge genannt wird, gibt es einen Punkt.

ERINNERN

5. Punkte (___/3)
Fragen Sie den Patienten/die Patientin, nach den drei Wörtern, die er/sie sich vorhin zu merken und wiederzugeben hatte.

SPRACHE

6. Punkte (___/2)
Zeigen Sie dem Patienten/der Patientin eine Armbanduhr und einen Bleistift oder Kugelschreiber.
Was ist das? Und was ist das? Je einen Punkt für die richtige Antwort.

Mini Mental State Evaluation

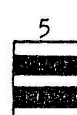
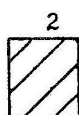
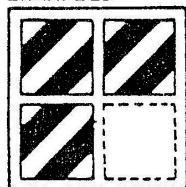
Item 7 - 11

7. Punkte (___/1)
Sprechen Sie mir nach: "Kein Wenn, Und oder Aber."
Für die korrekte Antwort gibt es einen Punkt.
8. Punkte (___/3)
Legen Sie einige Blätter Papier vor den Patienten/die Patientin und bitten Sie ihn/sie das Folgende auszuführen:
Nehmen Sie ein Blatt Papier in ihre rechte Hand, falten Sie es in der Hälfte und legen es auf den Boden. Für jeden richtig ausgeführten Schritt gibt es einen Punkt.
9. Punkte (___/1)
Lesen Sie das und führen Sie es aus.
Halten Sie das Blatt mit dem Aufdruck **SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN** hoch. Es gibt einen Punkt, wenn der Patient/die Patientin die Augen schließt.
10. Punkte (___/1)
Bitte schreiben Sie einen Satz auf, irgendeinen Satz, der Ihnen gerade einfällt. Diktieren Sie nicht. Der Satz muß spontan aufgeschrieben werden. Wenn er ein Verb und ein Subjekt enthält, gibt es einen Punkt. Richtige Grammatik, Punctuation und Rechtschreibung sind unwichtig.
11. Punkte (___/1)
Bitte zeichnen Sie dieses Diagramm ab. Zeigen Sie dem Patienten/der Patientin das Diagramm mit den sich überschneidenden Fünfecken. Er/sie soll die Zeichnung auf das gleiche Blatt Papier erstellen. Um den Punkt zu erhalten, müssen alle zehn Winkel vorhanden sein, und die beiden Fünfecke müssen sich überschneiden. Zittern und Drehung spielen keine Rolle.

Cattell Culture Fair Test

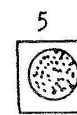
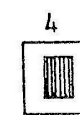
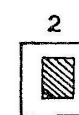
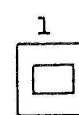
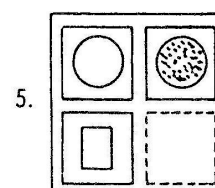
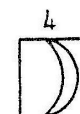
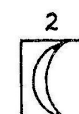
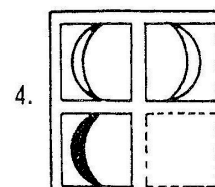
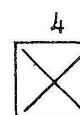
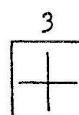
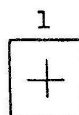
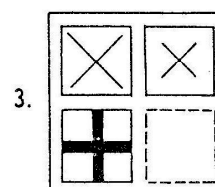
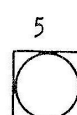
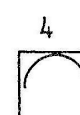
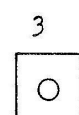
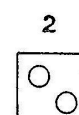
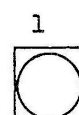
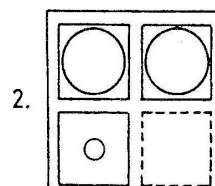
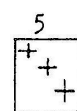
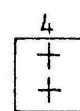
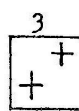
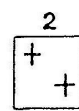
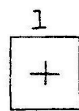
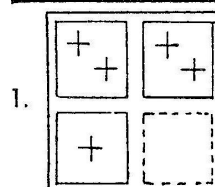
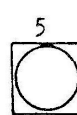
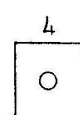
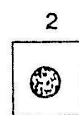
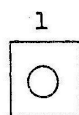
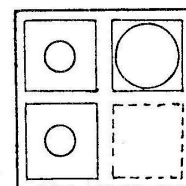
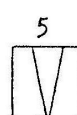
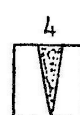
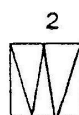
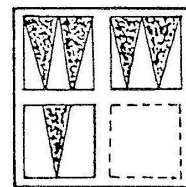
Item 1 - 5

EXAMPLES



ANSWERS

3



Cattell Culture Fair Test

Item 6 - 12

6.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>
7.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>
8.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>
9.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>
10.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>
11.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>
12.		<div>1</div>	<div>2</div>	<div>3</div>	<div>4</div>	<div>5</div>	<input type="checkbox"/>

Geriatric Depression Scale (GDS)

		Ja	Nein
1	Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Haben Sie viele von Ihren Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	Ist Ihnen oft langweilig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	Sind Sie meistens guter Laune?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlechtes zustoßen wird?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	Sind Sie meistens zufrieden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	Fühlen Sie sich oft hilflos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	Sind Sie lieber zu Hause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	Glauben Sie, dass Sie mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten haben als andere Leute?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	Finden Sie, es sei wunderbar, jetzt zu leben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	Fühlen Sie sich so, wie Sie jetzt sind eher wertlos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13	Fühlen Sie sich energiegeladen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14	Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15	Glauben Sie, die meisten anderen Leute haben es besser als Sie?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total GDS _____

DANKSAGUNG

Ich danke dem ehemaligen Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes, Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Larsen. Auf Grund seiner großzügigen Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen wurde es mir möglich, die vorliegende Arbeit durchzuführen.

Besonderen Dank schulde ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med Andreas Biedler und meinem Betreuer Dr. med. Stephan Ziegeler für die Überlassung des Promotionsthemas, die stete Hilfe und Beratung bei der Verfassung der Promotionsarbeit und für die großartige Betreuung.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Sabrina Hörsch und Sven Schneider für die Einarbeitung und die Unterstützung im Umgang mit den angewendeten Softwareprogrammen bedanken.

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben	Geburtsdatum	25. März 1970
	Geburtsort	Völklingen
	Staatsangehörigkeit	deutsch
	Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Berufserfahrung	1997 - 1999	Arzt im Praktikum Anästhesie Klinikum Saarbrücken
	’03-’05.1999	Assistenzarzt Anästhesie Krankenhaus Spitalfond Waldshut-Tiengen
	1999 - 2002	Assistenzarzt Anästhesie St. Elisabeth Klinik Saarlouis
	2002 - 2007	Assistenzarzt Anästhesie Universitätsklinikum Homburg
	’03.-’05.2007	Facharzt Anästhesie St. Elisabeth Klinik Saarlouis
	seit 01.06.2007	Selbstständiger Anästhesist Clinique Ambroise Paré/ Thionville/ Frankreich
Ausbildungsverlauf	1976-1980	Grundschule Elm/Sprengen
	1980-1989	Human. Gymn. am Stadtgarten Saarlouis
	1989	Abitur
	1990 – 1997	Studium der Medizin Universitätskliniken des Saarlandes/ Homburg, prakt. Jahr z.T. in Universitätsklinik Nancy
	1993 -1994	Studentenaustausch/Auslandsaufenthalt Universitätskliniken Rennes/Frankreich
Spezielle Qualifikationen	1999	Fachkunde Rettungsdienst
	2002	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
	2004	Facharzt Anästhesiologie
	2007	Zusatzbezeichnung spezielle Intensivmedizin
Sprachkenntnisse		fließend Französisch in Wort und Schrift gute Englisch Kenntnisse
Famulaturen	1993	Gynäkologie St.Joseph Krankenhaus Regensburg
	1994	Chirurgie DRK Krankenhaus Saarlouis
	1994	Kardiologische Praxis Dr. Häge Dillingen
	1995	Anästhesie/ Trinité Frankreich
Nebenbeschäftigungen	1990 - 1992	Aushilfe im Pflegedienst DRK Krankenhaus Saarlouis
	1993	Moniteur im Physiologiepraktikum „Herz und Kreislaufsystem“ Uni Homburg
	1995 - 1997	OP Assistenz Chir. Praxis Dr. Hager Quierschied
Ehrenamtliche Tätigkeit	Seit 2001	DRK Ortsverein Ormersheim
Hobbys		Ausdauersport
Wehrdienst	1989 - 1990	Drohnenlehrbatterie 300 Idar-Oberstein

